

**TESIS**

**EFEK DAN SEDIAAN EKSTRAK BUAH NAGA (*HYLOCEREUS SPECIES*) PADA  
PENYEMBUHAN LUKA : A *SCOPING REVIEW***



**ERWIN PURWANTO**

**R012201002**

**FAKULTAS KEPERAWATAN  
PROGRAM STUDI MAGISTER ILMU KEPERAWATAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR**

**2022**

**HALAMAN PENGAJUAN TESIS**

**EFEK DAN SEDIAN EKSTRAK BUAH NAGA (*HYLOCEREUS SPECIES*) PADA  
PENYEMBUHAN LUKA : A *SCOPING REVIEW***

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Magister Keperawatan  
Fakultas Keperawatan

Disusun dan diajukan oleh

**ERWIN PURWANTO**

**R012201002**

Kepada

**FAKULTAS KEPERAWATAN  
PROGRAM STUDI MAGISTER ILMU KEPERAWATAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR**

**2022**

**TESIS**

**EFEK DAN SEDIAN EKSTRAK BUAH NAGA (*HYLOCEREUS SPECIES*)  
PADA PENYEMBUHAN LUKA : *A SCOPING REVIEW***

Disusun dan diajukan oleh:

**ERWIN PURWANTO**

**R012201002**

Telah dipertahankan didepan Panitia Ujian Tesis dalam rangka Penyelesaian Studi Program Magister, Program Studi Magister Ilmu Keperawatan Fakultas Keperawatan Universitas Hasanuddin Pada Tanggal 12 Agustus 2022 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping



**Dr. Takdir Tahir, S.Kep., Ns., M.Kes**  
NIP. 19770421 200912 1 003



**Dr. Yuliana Syam, S.Kep. Ns, M.Si**  
NIP. 19760618 200212 2 002

Ketua Program Studi  
Magister Ilmu Keperawatan,

Dekan Fakultas Keperawatan  
Universitas Hasanuddin,



**Prof. Dr. Elly L. Sjattar, S.Kp., M. Kes**  
NIP. 19740422 199903 2 002



**Dr. Ariyanti Saleh, S. Kp., M. Si**  
NIP. 19680421 200112 2 002

## PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan dibawah ini, saya :

Nama : Erwin Purwanto

NIM : R012201002

Program Studi : Magister Ilmu Keperawatan

Fakultas : Keperawatan

Judul : Efek dan Sedian Ekstrak Buah Naga (*Hylocereus species*) Pada  
Penyembuhan Luka : *A Scoping Review*

Menyatakan bahwa tesis saya ini asli dan belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik Magister baik di Universitas Hasanuddin maupun di Perguruan Tinggi lain. Dalam tesis ini tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan jelas dicantumkan sebagai acuan naskah dengan disebutkan nama dan dicantumkan dalam daftar rujukan.

Apabila dikemudian hari ada klaim dari pihak lain maka akan menjadi tanggung jawab saya sendiri, bukan tanggung jawab dosen pembimbing atau pengelola Program Studi Magister Ilmu Keperawatan Unhas dan saya bersedia menerima sanksi akademik sesuai dengan peraturan yang berlaku, termasuk pencabutan gelar Magister yang telah saya peroleh.

Demikian surat pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya tanpa ada paksaan dari pihak manapun.

Makassar, 05 Juli 2022

Yang menyatakan,

A handwritten signature in black ink is written over a rectangular postage stamp. The stamp is light green and yellow, featuring the Garuda Pancasila emblem and the text '1000', 'METERAI TEMPEL', and 'ED029AKX001543518'.

Erwin Purwanto

## KATA PENGANTAR



*Alhamdulillah*, tiada kata yang pantas peneliti ucapkan selain puji dan syukur ke hadirat Allah Subhanahu wa Ta'ala atas rahmat, bimbingan, ujian, serta pertolongan-Nya sehingga peneliti bisa menyelesaikan Tesis yang berjudul “Efek dan Sediaan Ekstrak Buah Naga (*Hylocereus species*) Pada Penyembuhan Luka : *A Scoping Review*”.

Tesis ini peneliti persembahkan untuk orang-orang tercinta yang selalu memberikan curahan kasih sayang dan motivasi hingga saat ini. Spesial untuk Ayahanda Rustam Halim dan Ibunda Hj. Nurjannah terima kasih atas kasih sayang, bimbingan, pengorbanan, air mata dan do'a yang tidak terputus bagi anakmu ini. Juga buat saudara-saudaraku tercinta Dewi Iramayasari, S.Kep. Ns dan Fajar Eko Purnomo, terima kasih atas semua bantuan, motivasi dan do'anya.

Tesis ini dapat diselesaikan berkat bantuan dan dukungan dari berbagai pihak, terutama berkat kesediaan pembimbing dengan tulus dan ikhlas meluangkan waktunya membimbing dan mengarahkan penulis agar memberikan hasil yang lebih baik dalam penulisan tesis ini. Untuk itu dengan penuh rasa hormat dengan kerendahan hati perkenankan penulis menyampaikan ungkapan terima kasih dan penghargaan yang tak terhingga kepada Dr. Takdir Tahir, S.Kep. Ns., M.Kes selaku Pembimbing I yang telah memberikan arahnya mulai dari proses penyusunan proposal sampai dengan pembahasan hasil penelitian, serta Dr. Yuliana Syam, S.Kep. Ns, M.Kes selaku Pembimbing II yang banyak memberikan masukan dan pendampingan selama proses penelitian berlangsung.

Ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya juga penulis sampaikan kepada Dr. Ariyanti Saleh, S.Kp., M.Kes selaku Dekan Fakultas Keperawatan Universitas Hasanuddin. Prof. Dr. Elly L. Sjattar, S.Kp., M.Kes, selaku Ketua Program Studi Magister Ilmu

Keperawatan Fakultas Keperawatan Universitas Hasanuddin. Penguji tesis, Dr. Rosyidah Arafat, S.Kep., Ns.,M.Kep.,Sp.KMB dan Saldy Yusuf, S.Kep.,Ns.,MHS.,Ph.D.,ETN serta Dr. Eddyman, S.Si., M.Si yang juga selaku penguji tesis yang telah banyak memberikan masukan serta saran dalam penyusunan tesis ini. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu, utamanya rekan-rekan seperjuangan angkatan 2020 Program Studi Magister Ilmu Keperawatan Fakultas Keperawatan Universitas Hasanuddin.

Makassar, 05 Juli 2022

Erwin Purwanto

## ABSTRAK

**Latar Belakang :** Luka menyebabkan terganggunya keutuhan integritas kulit. Luka membutuhkan perawatan untuk membantu penyembuhan, pemanfaatan bahan alami dalam perawatan luka telah sejak dahulu digunakan. Buah naga (*Hylocereus sp*) memiliki kandungan fitokimia yang dapat dimanfaatkan pada perawatan dan penyembuhan luka. Namun, efek ekstrak buah naga (*Hylocereus sp*) pada penyembuhan luka masih menunjukkan hasil beragam.

**Tujuan :** Mengidentifikasi dan memetakan penggunaan ekstrak buah naga (*Hylocereus sp*) pada proses penyembuhan luka.

**Metode :** Pendekatan scoping review dengan melakukan pencarian literatur pada lima databased elektronik : PubMed, Science Direct, ProQuest, EBSCO, dan Garuda dengan kata kunci : “(wound OR injury) AND (dragon fruits OR pitaya OR *hylocereus species*) AND (wound healing OR wound care OR wound treatment OR wound therapy)”. Artikel relevan yang diterbitkan antara 2011-2021 dalam bahasa Inggris dan Indonesia. Dari 639 artikel, dipilih 11 artikel yang sesuai kriteria untuk dianalisis.

**Hasil :** Penggunaan ekstrak buah naga (*Hylocereus sp*) sebagai bahan untuk perawatan luka paling banyak digunakan pada luka akut, dengan bentuk sediaan krim, gel, dan salep. Konsentrasi 7,5% menunjukkan efek positif pada penyembuhan luka baik secara makroskopik, mikroskopis, dari keterlibatan molekuler. Secara makroskopik efek positif berupa pengurangan diameter luka, secara mikroskopis memberikan efek positif pada semua fase penyembuhan luka, begitu juga dengan keterlibatan molekuler ditemukan berbagai biomarker yang terlibat pada fase hemostasis, inflamasi, proliferasi, sampai maturasi.

**Kesimpulan :** Penggunaan ekstrak buah naga (*Hylocereus sp*) sebagai bahan perawatan luka memberikan efek positif terhadap proses penyembuhan luka.

**Kata kunci :** Buah naga (*Hylocereus sp*); Penyembuhan luka; Scoping review



## ABSTRACT

**Introduction:** The wound causes the skin integrity dysfunction. The wound needs the treatment to help the healing process, the natural product use in the wound treatment has existed since a long time. The Dragon fruit (*Hylocereus sp*) has phytochemical contains which can be utilised in the treatment and wound healing process. However, the dragon fruit effect in the wound healing process still indicate various results. The research aims at identifying and mapping the dragon fruit extract use in the wound healing process.

**Method:** The research used the scoping review approach by searching the literatures in five electronic databases: PubMed, Science Direct, ProQuest, EBSCO, and Garuda with the keyword: (wound OR injury) AND (dragon fruits OR pitaya OR hylocereus species) AND (wound healing OR wound care OR wound treatment OR wound therapy). Relevant articles published between 2011 and 2021 in English and Indonesian languages. From 639 articles, 11 articles were selected which were in line with the criteria analysed.

**Results:** The research result indicates that the dragon fruit extract use as the material for the wound treatment that is mostly used in the acute wound, with the forms of the cream, gel, and ointment. The concentration of 7.5% showed a positive effect on wound healing both macroscopically, microscopically, and molecular involvement. Macroscopically gives the positive effect in the form of wound diameter decrease, microscopically gives the positive effect in all wound healing phases, similarly, the molecular involvement in various biomarkers from the phases of the hemostasis, inflammation, proliferation to the maturation.

**Conclusion:** The dragon fruit (*Hylocereus sp*) extract as the wound treatment material gives the positive effect on the wound healing process.

**Keywords** Dragon fruit (*Hylocereus sp*); Wound healing; Scoping review



## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN JUDUL</b> .....	i
<b>HALAMAN PENGAJUAN TESIS</b> .....	ii
<b>HALAMAN PENGESAHAN TESIS</b> .....	iii
<b>PERNYATAAN KEASLIAN TESIS</b> .....	iv
<b>KATA PENGANTAR</b> .....	v
<b>ABSTRAK</b> .....	vii
<b>ABSTRACT</b> .....	viii
<b>DAFTAR ISI</b> .....	ix
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	xii
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	xiii
<b>DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG</b> .....	xiv
<b>BAB I PENDAHULUAN</b> .....	1
1.1. Latar Belakang .....	1
1.2. Rumusan Masalah .....	5
1.3. Tujuan Penelitian .....	6
1.3.1 Tujuan Umum .....	6
1.3.2 Tujuan Khusus .....	6
1.4. Manfaat Penelitian .....	6
1.5. Originalitas Peneltian .....	6
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	8
2.1 Konsep Luka .....	8
2.1.1 Pengertian Luka .....	8
2.1.2 Klasifikasi Luka .....	8
2.1.3 Proses Penyembuhan Luka .....	10

2.1.4 Faktor Penyembuhan Luka .....	16
2.2 Buah Naga ( <i>Hylocereus sp</i> ) .....	18
2.2.1. Taksonomi Buah Naga.....	19
2.2.2. Morfologi Buah Naga .....	21
2.2.3. Kandungan Buah Naga .....	23
2.2.4. Bioaktivitas Buah Naga .....	26
2.2.5. Mekanisme Fitokimia Buah Naga Pada Proses Penyembuhan Luka .....	32
2.3 Scoping Review .....	36
2.3.1 Pengertian <i>Scoping Review</i> .....	36
2.3.2 Indikasi Penyusunan <i>Scoping Review</i> .....	37
2.3.3 Kerangka Kerja Penyusunan <i>Scoping Review</i> .....	38
2.3.4 Kualitas <i>Scoping Review</i> .....	44
2.4 Kerangka Teori.....	46
<b>BAB III METODE PENELITIAN .....</b>	<b>47</b>
4.1 Pendekatan Metodologi.....	47
4.2 Kerangka Kerja .....	48
4.3 Tahapan Penelitian .....	48
4.4 Pertimbangan Etik Penelitian .....	52
4.5 <i>Time Schedule</i> Penelitian .....	53
<b>BAB IV HASIL REVIEW .....</b>	<b>54</b>
4.1 Hasil Penelusuran Studi Relevan .....	54
4.2 Ekstraksi Data .....	57
4.2.1 Karakteristik Studi .....	57
4.2.2 Tujuan Studi.....	64
4.2.3 Karakteristik Intervensi.....	65

4.2.4 Hasil dan Evaluasi Gambar Luka.....	66
4.2.5 Penggunaan Ekstrak Buah Naga Pada Proses Penyembuhan Luka .....	68
<b>BAB V PEMBAHASAN.....</b>	<b>78</b>
5.1 Jenis Luka Yang Dirawat Menggunakan Ekstrak Buah Naga ( <i>Hylocereus sp</i> ).....	78
5.2 Bentuk Sediaan Ekstrak Buah Naga ( <i>Hylocereus sp</i> ).....	80
5.3 Konsentrasi Ekstrak Buah Naga ( <i>Hylocereus sp</i> ) .....	84
5.4 Efek Ekstrak Buah Naga Terhadap Proses Penyembuhan Luka.....	87
<b>BAB VI KESIMPULAN DAN REKOMENDASI .....</b>	<b>97</b>
6.1 Kesimpulan .....	97
6.2 Rekomendasi.....	97
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>	<b>98</b>
<b>Lampiran .....</b>	<b>109</b>

## DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Kandungan Gizi Buah Naga ( <i>Hylocereus sp</i> ).....	24
Tabel 2.2	Kandungan Antioksidan Buah Naga ( <i>Hylocereus sp</i> ) .....	28
Tabel 3.1	Time Schedule Penelitian .....	53
Tabel 4.1	Hasil Pencarian Artikel.....	55
Tabel 4.2	Karakteristik Studi Dalam Review .....	58
Tabel 4.3	Jenis dan Model Luka yang Dirawat dengan Ekstrak Buah Naga.....	65
Tabel 4.4	Bentuk Sediaan dan Cara Pemberian Ekstrak Buah Naga.....	66
Tabel 4.5	Konsentrasi Sediaan dan Cara Penentuan Konsentrasi Ekstrak Buah Naga ....	68
Tabel 4.6	Efek Ekstrak Buah Naga Terhadap Penyembuhan Luka.....	70
Tabel 4.7	Mapping Penggunaan dan Efek Ekstrak Buah Naga Penyembuhan Luka .....	76

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Fase Inflamasi .....	12
Gambar 2.2	Fase Proliferasi.....	14
Gambar 2.3	Fase Remodelling.....	15
Gambar 2.4	Hylocereus Undatus .....	20
Gambar 2.5	Hylocereus Polyrhizus .....	20
Gambar 2.6	Hylocereus Megalanthus.....	21
Gambar 2.7	Penyajian Data Bentuk Bagan.....	43
Gambar 2.8	Penyajian Data Bentuk Tabel.....	43
Gambar 2.9	Penyajian Data Bentuk Diagram Gelembung .....	44
Gambar 4.1	PRISMA Flow Chart.....	56

## DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG

AuNPs	: Gold nanoparticles
ATP	: Adenosina trifosfat
BB	: Berat Badan
DM	: Diabetes Mellitus
DNA	: Deoxyribose Nucleic Acid
DPPH	: 1,1-difenil-2-pikrilhidrazyl
ECM	: Extracellular Matrix
EFA	: Essential Fatty Acid
EGF	: Epidermal Growth Factor
FGF	: Fibroblast Growth Factor
GpIIb-IIIa	: Glycoprotein IIb/IIIa
IFN- $\gamma$	: Interferon gamma
IL-1 $\beta$	: Interleukin-1 beta
IL-2	: Interleukin-2
IL-6	: Interleukin-6
IL-8	: Interleukin-8
MMP-9	: Matrix Metalloproteinase-9
NaCl	: Natrium Klorida
NF-kB	: Nuclear Factor-Kappa Beta
ORAC	: Oxygen Radical Absorbance
PDGF	: Platelet Derived Growth Factor
ROS	: Reactive Oxygen Species
TAA	: Total Ascorbic Acid
TGF	: Transforming Growth Factor
TGF- $\beta$	: Transforming Growth Factor beta
TNF- $\alpha$	: Tumor Necrosis Factor alpha
TSP	: <i>Total Soluble Phenolic</i>
UFA	: Unsaturated Fatty Acid
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor
WHO	: World Health Organization
WHS	: Wound Healing Society
cm	: Centimeter
cm <sup>2</sup>	: Centimeter Persegi
kal	: Kalori
kg	: Kilogram
kJ	: Kilojoules
mg	: Miligram
m <sup>2</sup>	: Meter Persegi
mm	: Milimeter
ph	: Pangkat Hidrogen
$\mu$ g	: Mikrogram
$\mu$ m	: Mikrometer

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Luka dapat diartikan sebagai rusaknya integritas jaringan yang disebabkan oleh berbagai macam cedera (Cañedo-Dorantes & Cañedo-Ayala, 2019). Luka merupakan hal yang dapat sering terjadi karena disengaja maupun tidak, ketika sedang beraktivitas sehari-hari (Nurfiah et al., 2019). Menurut Shrivastav et al., (2018) luka dapat berakibat pada rusaknya keutuhan sistem kulit, sehingga dapat mengakibatkan terjadinya gangguan pada anatomi, fisiologi, dan fungsi dari kulit. Berdasarkan beberapa pengertian diatas, luka dapat diartikan sebagai sesuatu cedera jaringan yang menyebabkan terganggunya keutuhan integritas kulit.

Kejadian luka setiap tahunnya mengalami peningkatan (Chakraborty et al., 2018), *Wound Healing Society* (WHS) mengungkapkan bahwa diperkirakan sekitar 14 juta orang diseluruh dunia mengalami luka kronis setiap tahunnya. Pada tahun 2018, kunjungan rumah sakit akibat kejadian luka akut sebesar 17,2 juta kasus baik yang rawat jalan dan rawat inap atau bedah (Sen, 2021). Prevalensi kejadian cedera di Indonesia mencapai 9,2% dengan tiga jenis cedera terbanyak yang dialami yaitu luka lecet/memar (70,9%), terkilir (27,5%), dan luka robek (23,2%) (Riskesdas, 2018). Tingkat mobilitas yang tinggi ditambah banyaknya faktor-faktor penyebab terjadinya cedera, menjadikan angka ini akan terus bertambah setiap tahunnya.

Pada saat terjadinya luka, kulit membutuhkan proses perbaikan jaringan yang rusak untuk diganti matriks yang baru dengan membangun kembali jaringan epidermal (Chetter et al., 2017; Gonzalez et al., 2016). Penyembuhan luka bersifat dinamis dan merupakan proses kompleks dengan pembentukan ulang integritas jaringan yang rusak dengan melibatkan berbagai faktor pertumbuhan, sitokin, dan kemokin yang dimulai dari proses homeostasis, inflamasi, reepithalisasi, formulasi jaringan granulasi, neovaskularisasi, kontraksi luka dan renovasi dari matriks ekstraseluler (Lordani et al., 2018; Martin, 2020).

Proses penyembuhan luka pada setiap individu memiliki proses atau tahapan yang sama, tetapi waktu dan hasil penyembuhan sangat bergantung pada kondisi biologis masing-masing individu dan lingkungan yang mendukung dalam proses penyembuhan luka (Wang et al., 2018; Rodrigues et al., 2019). Luka yang proses penyembuhannya terganggu sering kali disebabkan oleh beberapa faktor seperti hipoksia, infeksi, tumor, diabetes mellitus, asupan nutrisi yang tidak adekuat, dan pengaruh dari penggunaan obat-obat tertentu (Davis et al., 2018; Beyene et al., 2020). Proses penyembuhan luka yang terganggu dapat memperparah kondisi luka yang mulanya luka akut dapat menjadi luka kronis, gangguan proses penyembuhan luka dapat terjadi pada setiap fase dalam proses penyembuhan luka (Stoica et al., 2020). Begitu rumit dan kompleks proses penyembuhan luka, sehingga membutuhkan perhatian khusus dalam perawatan sampai luka benar-benar sembuh secara sempurna.

Perawatan luka merupakan suatu rangkaian proses merawat luka dengan berbagai metode yang ada untuk mempercepat proses penyembuhan luka (Milne, 2019). Rangkaian perawatan luka terdiri dari beberapa metode seperti pencucian luka, debridement jaringan, pemberian topikal terapi, dan penggunaan balutan luka (Powers et al., 2016). Pada praktek klinis, pemberian topikal terapi merupakan yang paling umum digunakan dalam perawatan luka dengan menggunakan berbagai produk seperti povidone-iodine, chlorhexidine, alcohol, triclosan, hydrogen peroksida, sulfadiazine, dan natrium hipoklorik (Öhnstedt et al., 2019). Penggunaan antibiotik topikal sangat sering digunakan untuk perawatan luka, namun sering menyebabkan organisme menjadi resisten terhadap antibiotik tersebut (Broughton et al., 2016).

Metode perawatan luka dalam beberapa tahun terakhir berkembang begitu pesat karena didukung kemajuan teknologi dibidang kesehatan, dengan mengembangkan produk atau kandungan zat tertentu yang berkontribusi dalam tahapan penyembuhan luka (Lindholm & Searle, 2016; Carlin, 2018). Kombinasi pengetahuan tradisional tentang tanaman yang bermanfaat untuk penyembuhan luka dan kemajuan teknologi dapat menghasilkan produk yang

lebih baik untuk penyembuhan luka dengan efek samping yang lebih sedikit. Selain itu, pertimbangan biaya yang lebih murah dan mudah, efektivitas yang lebih baik, dan efisiensi dari produk terbaru dibandingkan dengan produk-produk yang sudah ada sebelumnya menjadi satu hal penting (Bates, 2020).

Perawatan luka dengan bahan-bahan alami telah digunakan secara turun-temurun dan sejak berabad-abad lalu (Kemenkes RI, 2016). Penggunaan bahan alami didasarkan pada beberapa pertimbangan seperti bahan yang mudah diperoleh, biaya yang murah, dan lebih aman jika dipergunakan sesuai indikasi, dosis, cara, dan waktu penggunaan (Li & Weng, 2017; Fana et al., 2021). Beberapa penelitian telah dilakukan untuk melihat potensi kandungan bahan-bahan alami untuk proses penyembuhan luka, seperti yang dilakukan oleh Saini et al., (2016) yang menyimpulkan bahwa, terdapat empat aktivitas farmakologis dari tanaman yang dapat menunjang proses penyembuhan luka yaitu (1) antiinflamasi, (2) antioksidan, (3) antimicroba, dan (4) analgetik. Oleh karena itu, sangat penting untuk mengidentifikasi tanaman yang memiliki kandungan yang dapat dimanfaatkan untuk proses penyembuhan luka.

Buah naga (*Hylocereus sp*) merupakan salah satu buah yang populer karena memiliki manfaat untuk membantu meningkatkan kesehatan (Paško et al., 2021), salah satunya dapat dimanfaatkan dalam proses penyembuhan luka karena kandungan fitokimia yang dimiliki (Ibrahim et al., 2018). Daging buah naga kaya akan kandungan vitamin esensial seperti vitamin C, B1, B2 dan mineral seperti kalsium, fosfor, kalium, natrium, zat besi (Ramírez-Rodríguez et al., 2020). Selain itu, kulit buah naga memiliki komposisi utama adalah betanin, phyllocactin, hylocerenin, betacyanin, pectin, triterpenoids, dan steroid (Cheok et al., 2020). Kandungan fitokimia tersebut menyebabkan buah naga (*Hylocereus sp*) memiliki aktivitas farmakologis yang dapat membantu proses penyembuhan luka seperti antibakteri, antioksidan, dan antiinflamasi (Som et al., 2019).

Kandungan senyawa fitokimia yang dimiliki buah naga (*Hylocereus sp*) seperti betalain, flavonoid, asam fenolik, triterpenoid, sterol, dan asam lemak yang sangat berguna untuk membantu dalam proses penyembuhan luka (Khan, 2016; Yong et al., 2017; da Silveira Agostini-Costa, 2020). Betalain berperan sebagai antioksidan dengan mereduksi terhadap radikal bebas dan dapat menstabilkan gugus hidroksil (Choo et al., 2019). Flavonoids memiliki kegunaan sebagai penangkal radikal bebas, meningkatkan vaskularisasi pada luka, dan sebagai antimikroba (Luo et al., 2014). Saponin memiliki aktivitas antioksidan, antimikroba, dan antiinflamasi (Özay et al., 2019). Sterol dan polifenol memiliki aktivitas antioksidan untuk mencegah kerusakan sel akibat radikal bebas (Kaltalioglu & Coskun-Cevher, 2015; Orłowski et al., 2020). Efek lain yang ditimbulkan oleh polifenol dan flavonoid (kaempferol dan quercetin) berperan dalam proses regenerasi sel pada luka (Khan, 2016).

Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Mayefis (2019) menunjukkan manfaat buah naga merah (*Hylocereus Polyrhizus*) sebagai topikal terapi dalam bentuk sediaan berupa gel pada proses penyembuhan luka bakar pada mencit, didapatkan hasil konsentrasi 10% dan 15% memberikan efek penyembuhan luka bakar dengan mengurangi proses inflamasi, mempercepat pertumbuhan sel baru, dan meningkatkan produksi kolagen. Serupa dengan penelitian Pujiastutik et al., (2017) mengemukakan bahwa ekstrak kulit buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) dapat menurunkan kadar IL-1b, ekspresi VEGF, dan endometriosis pada mencit. Sedangkan Montadher Ali Mahdi et al., 2018; & Mahdi et al., 2021 menggunakan ekstrak buah naga daging putih (*Hylocereus Undatus*) sebagai bahan perawatan luka akut pada mencit dengan bentuk sediaan berupa krim topikal dan konsentrasi 1%/gr/BB.

Dari beberapa studi terdahulu seperti yang disebutkan diatas telah menjelaskan terkait penggunaan buah naga (*Hylocereus sp*) dalam proses perawatan dan penyembuhan luka, namun studi tersebut belum memberikan gambaran secara rinci serta masih terpisah-pisah terkait bagaimana penggunaan dan efek ekstrak buah naga (*Hylocereus sp*) pada proses

penyembuhan luka. Oleh karena itu, peneliti merasa perlu untuk menyusun tinjauan yang menggambarkan dan memetakan terkait penggunaan ekstrak buah naga pada proses penyembuhan luka, serta memberikan informasi awal terkait penggunaan ekstrak buah naga pada proses penyembuhan luka.

## **1.2. Rumusan Masalah**

Luka merupakan suatu masalah yang banyak dialami oleh setiap individu, hal ini ditandai dengan angka kejadian luka setiap tahun mengalami peningkatan yang disebabkan karena berbagai faktor (Cowin, 2019). Penggunaan bahan alami dalam proses penyembuhan luka sekarang ini menjadi trend baru, karena selain merupakan warisan budaya yang telah turun menurun, penggunaan bahan alami lebih aman, mudah, dan murah (Ibrahim et al., 2018). Selain itu sudah banyak bukti-bukti ilmiah terkait khasiat dan manfaat farmakologis dari bahan-bahan alami yang berguna bagi kesehatan (Lordani et al., 2018; Shedoeva et al., 2019). Buah naga merupakan salah satu bahan alami yang digunakan pada proses penyembuhan luka karena aman, mudah diperoleh, dan harganya yang terjangkau, selain itu buah naga juga mengandung senyawa fitokimia dan aktivitas farmakologis yang mendukung proses penyembuhan luka (Ibrahim et al., 2018; Nurfiyah et al., 2019; Joshi & Prabhakar, 2020).

Namun beberapa hal yang masih belum digambarkan secara rinci dan jelas serta masih terpisah-pisah terkait bagaimana penggunaan ekstrak buah naga (*Hylocereus sp*) pada proses penyembuhan luka seperti jenis luka apa saja yang dapat dirawat menggunakan ekstrak buah naga, bagaimana bentuk sediaan ekstrak buah naga, berapa besaran konsentrasi ekstrak buah naga, dan bagaimana efek dari ekstrak buah naga dalam proses penyembuhan luka. Oleh karena itu pertanyaan penelitian ini adalah “*bagaimana efek penggunaan dan bentuk sediaan ekstrak buah naga (Hylocereus sp) pada proses penyembuhan luka?*”

### **1.3. Tujuan Penelitian**

#### **1.3.1 Tujuan Umum**

Mengidentifikasi penggunaan ekstrak buah naga (*Hylocereus sp*) pada proses penyembuhan luka

#### **1.3.2 Tujuan Khusus**

- 1) Mengidentifikasi jenis luka yang dirawat menggunakan ekstrak buah naga (*Hylocereus sp*)
- 2) Mengidentifikasi bentuk sediaan ekstrak buah naga (*Hylocereus sp*) untuk penyembuhan luka
- 3) Mengidentifikasi konsentrasi ekstrak buah naga (*Hylocereus sp*) untuk penyembuhan luka
- 4) Mengidentifikasi efek ekstrak buah naga (*Hylocereus sp*) terhadap proses penyembuhan luka yang ditinjau dari aspek makroskopis, mikroskopis, dan biomolekuler

### **1.4. Manfaat Penelitian**

Manfaat dari kajian ini diharapkan dapat :

- 1) Memberikan gambaran secara luas dan pemahaman mendalam tentang penggunaan ekstrak buah naga (*Hylocereus sp*) pada proses penyembuhan luka
- 2) Sebagai dasar dalam penyusunan tinjauan sistematis tentang penggunaan ekstrak buah naga (*Hylocereus sp*) pada proses penyembuhan luka
- 3) Sebagai pertimbangan dalam mengembangkan praktek intervensi perawatan luka

### **1.5. Originalitas Penelitian**

Beberapa study literature tentang penggunaan buah naga untuk perawatan luka, seperti yang dilakukan oleh Nurfiah et al., (2019) tentang tanaman tradisional Indonesia yang digunakan sebagai bahan pada penyembuhan luka, salah satunya buah naga merah (*Hylocereus*

*polyrhizus*) karena kandungan zat aktif yang dimiliki seperti antioksidan, flavonoid, dan polifenol. Begitu juga review yang dilakukan Ibrahim et al., (2018) yang membahas tentang kandungan fitokimia, manfaat nutrisi, dan relevansi biologis dari genus *Hylocereus* dan didapatkan hasil pemberian ekstrak daun dan bunga *Hylocereus Undatus* secara topical pada luka diabetes menunjukkan hasil yang lebih signifikan dari pada ekstrak daging buah. Sama halnya dengan study literature yang dilakukan oleh Nurfiyah et al., (2019), hasil review ini belum memberikan gambaran yang merinci terkait efek ekstrak buah naga (*Hylocereus sp*) pada proses penyembuhan luka.

Selanjutnya review yang dilakukan oleh Joshi & Prabhakar, (2020) tentang fitokonstituen dan manfaat farmako-terapeutik dari buah pitaya dan diperoleh hasil bahwa pemberian ekstrak *Hylocereus Undatus* meningkatkan hidroksiprolin, konten DNA kolagen, protein total, dan epitelisasi yang lebih baik sehingga mempercepat proses penyembuhan luka. Namun hasil review ini masih terbatas pada fase proliferasi dan pembentukan jaringan kolagen pada luka, belum dijelaskan lebih mendalam terkait efek ekstrak buah naga (*Hylocereus sp*) pada fase lain dalam tahapan penyembuhan luka.

Dari beberapa studi literature yang sudah ada dalam tiga tahun terakhir, peneliti belum menemukan studi yang menggambarkan dan memetakan terkait penggunaan ekstrak buah naga (*Hylocereus sp*) pada proses penyembuhan luka. Oleh karena itu, *scoping review* yang akan disusun menggambarkan dan memetakan terkait penggunaan ekstrak buah naga pada proses penyembuhan luka, serta memberikan informasi awal terkait penggunaan ekstrak buah naga pada proses penyembuhan luka sebelum digunakan kemanusia. Hal ini yang akan menjadi informasi berbeda yang akan disampaikan melalui tinjauan ini dibandingkan dengan tinjauan-tinjauan yang telah ada sebelumnya.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Konsep Luka**

##### **2.1.1 Pengertian Luka**

Luka didefinisikan sebagai cedera jaringan atau rusaknya integritas epitel lapisan kulit yang disebabkan oleh tindakan-tindakan fisik (Chetter et al., 2017). Menurut *Wound Healing Society* (WHS) luka dapat diartikan sebagai cedera fisik yang dapat menyebabkan terbuka atau rusaknya sistem keutuhan kulit yang selanjutnya dapat mengakibatkan gangguan pada anatomi, fisiologi, dan fungsi kulit (Rodrigues et al., 2019).

Sedangkan menurut Sorg et al., (2017) mengatakan bahwa luka merupakan keadaan yang ditandai dengan rusaknya berbagai jaringan tubuh seperti jaringan ikat, otot, serta kulit yang diakibatkan oleh suatu agen penyebab yang sering diikuti dengan robeknya pembuluh darah yang mengakibatkan perdarahan.

Luka didefinisikan sebagai kerusakan atau gangguan pada struktur dan fungsi anatomi normal yang dapat berupa kerusakan sederhana pada integritas epitel kulit atau bisa lebih dalam, meluas ke dalam jaringan subkutan dengan kerusakan struktur lain seperti tendon, otot, pembuluh darah, saraf, organ parenkim dan bahkan tulang (Gonzalez et al., 2016).

##### **2.1.2 Klasifikasi Luka**

Luka yang dialami setiap individu memiliki bentuk dan penyebab yang bervariasi, namun demikian luka dapat diklasifikasikan menjadi dua kategori utama yaitu berdasarkan mekanisme terjadinya dan lama penyembuhan luka. Berdasarkan mekanisme terjadinya, luka dapat dikategorikan menjadi dua yaitu luka terbuka dan luka tertutup, sedangkan berdasarkan lama penyembuhan, luka dapat dibagi menjadi luka akut dan luka kronis (Cañedo-Dorantes & Cañedo-Ayala, 2019).

1. Luka terbuka adalah dimana darah keluar dari sistem peredaran darah dan terjadi perdarahan yang dapat diamati dengan jelas. Contoh luka terbuka, misalnya :
  - a) Luka lecet adalah jenis luka yang disebabkan oleh gesekan kulit dengan permukaan yang kasar, dimana luka ini mengenai lapisan kulit epidermis. Pada luka jenis ini pembuluh darah yang rusak hanya pada bagian perifer.
  - b) Luka iris/insisi adalah jenis luka yang diakibatkan oleh irisan benda tajam dengan tepi luka tampak teratur.
  - c) Luka robek/lacerasi adalah jenis luka yang memiliki kontur yang tidak menentu biasanya bergerigi serta cukup dalam, sehingga banyak jaringan yang rusak. Luka ini biasanya disebabkan oleh benturan keras dengan benda tumpul atau tajam, contoh luka karena pecahan kaca.
  - d) Luka tusuk adalah luka yang menimbulkan lubang kecil dipermukaan kulit tetapi menembus cukup dalam. Luka ini disebabkan oleh benda runcing yang menusuk kulit.
  - e) Luka gigitan adalah luka yang disebabkan oleh gigitan hewan ataupun manusia, bentuk luka dan kerusakan jaringan yang ditimbulkan tergantung dari bentuk dan susunan gigi serta kedalaman gigitan.
  - f) Luka bakar adalah jenis luka yang disebabkan karena kontak dengan api atau benda panas lainnya, zat kimia, terkena radiasi, aliran listrik atau petir.
2. Luka tertutup adalah terjadinya cedera pada jaringan kulit sehingga menyebabkan darah keluar dari sistem peredaran darah, tetapi darah tidak sampai keluar dan tetap berada dibawah permukaan kulit. Contoh luka tertutup, misalnya :
  - a) Luka memar (*kontusio*) adalah cedera pada jaringan dan menyebabkan kerusakan parifer pembuluh darah sehingga darah merembes ke daerah sekitarnya yang biasanya diikuti oleh perdarahan atau pembengkakan. Luka ini diakibatkan oleh benturan tubuh dengan benda tumpul.

- b) Hematoma adalah jenis luka yang biasanya ditandai dengan penggumpalan darah setempat (biasanya darah menggumpal) di dalam jaringan atau organ yang diakibatkan oleh pecahnya pembuluh darah.
3. Luka akut adalah jenis luka yang dapat sembuh sesuai dengan fase penyembuhan normal dan tepat waktu, sehingga menghasilkan pemulihan keutuhan anatomi dan fisiologis kulit.
4. Luka kronis adalah jenis luka yang tidak memiliki tanda-tanda kesembuhan dan telah berlangsung lama yang disebabkan karena mengalami kegagalan dalam proses penyembuhan yang normal. Luka kronis sebagai besar disebabkan oleh infeksi lokal, kurang suplai darah ke area luka, masalah gangguan sistemik seperti diabetes, immunodefisiensi, dan gangguan mediator biologis lainnya.

### **2.1.3 Proses Penyembuhan Luka**

Saat terjadi luka, tubuh akan memberikan respon melalui proses penyembuhan luka. Penyembuhan luka adalah proses kompleks yang melibatkan interaksi terkoordinasi antara beragam imunologi dan sistem biologis (Cowin, 2019). Proses ini melibatkan serangkaian peristiwa diatur dengan cermat dan tepat yang berkorelasi dengan munculnya berbagai jenis sel di dasar luka selama fase berbeda dari proses penyembuhan (Öhnstedt et al., 2019).

Berbagai proses perbaikan jaringan yang cedera, dapat diurutkan menjadi empat fase yang saling berhubungan yaitu : (1) hemostasis, dimulai segera setelah cedera, (2) peradangan, yang dimulai segera setelahnya, (3) proliferasi, yang dimulai dalam beberapa hari setelah cedera dan meliputi proses penyembuhan utama dan (4) remodelling, di mana pembentukan jaringan yang dapat berlangsung hingga satu tahun atau lebih (Gonzalez et al., 2016; Rodrigues et al., 2019; Martin, 2020). Meskipun fase-fase ini dipisahkan karena alasan sederhana, mereka sebenarnya saling berhubungan (Wang et al., 2018).

## 1) Fase Hemostasis

Hemostasis merupakan respon awal tubuh dalam hitungan detik hingga menit sesaat setelah terjadi luka. Tujuan utama dari mekanisme ini adalah mencegah terjadinya kehilangan darah secara berlebihan, selain itu hemostasis juga bertujuan untuk menyediakan matriks-matriks yang diperlukan untuk fase penyembuhan selanjutnya. Saat terjadi perdarahan, tubuh akan melepaskan trombosit yang akan berinteraksi dengan reseptor GpIIb-IIIa pada sub-endotel kolagen yang rusak untuk menjadi aktif dan membentuk bekuan awal yang berfungsi untuk menghentikan perdarahan (Rodrigues et al., 2019).

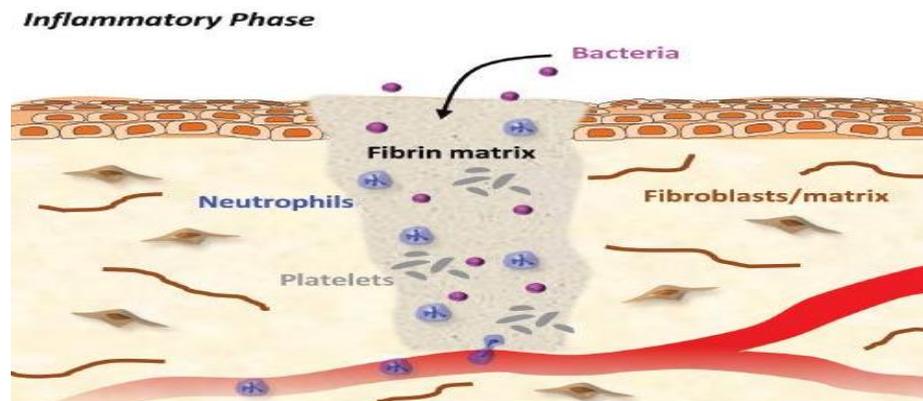
Tubuh juga melepaskan zat vasoaktif seperti katekolamin dan serotonin bekerja melalui reseptor khusus pada endotel untuk menyebabkan vasokonstriksi pembuluh darah di sekitarnya. Pembuluh darah yang lebih kecil diberi sinyal untuk melakukan vasodilatasi untuk memungkinkan masuknya leukosit, sel darah merah, dan protein plasma. Selanjutnya akan terbentuk benang-benang fibrin yang menjadi awal penutup luka yang berfungsi menghambat terjadinya kontaminasi luka oleh mikroorganisme (Gonzalez et al., 2016).

Trombosit yang terperangkap di dalam bekuan darah dan jaringan sekitar luka melepaskan sitokin proinflamasi dan faktor pertumbuhan seperti *Transforming Growth Factor* (TGF), *Platelet Derived Growth Factor* (PDGF), *Fibroblast Growth Factor* (FGF), dan *Epidermal Growth Factor* (EGF). Setelah perdarahan dikendalikan, sel-sel inflamasi bermigrasi ke dalam luka (kemotaksis) dan mempromosikan fase inflamasi, yang ditandai dengan infiltrasi berurutan neutrofil, makrofag, dan limfosit (Wang et al., 2018).

## 2) Fase Inflamasi/Peradangan

Fase inflamasi dimulai ketika neutrofil, makrofag, dan limfosit berinfiltrasi ke dalam lokasi cedera. Neutrofil adalah leukosit pertama yang tiba secara massal dalam 24 jam pertama di lokasi cedera yang diaktifkan dan berperan sebagai pembersihan jaringan, serta berkontribusi untuk melakukan fagositosis. Neutrofil bertransmigrasi melalui sel-sel

endotel yang ada di dinding kapiler darah, yang diaktifkan oleh sitokin pro-inflamasi, seperti IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , dan IFN- $\gamma$  di lokasi cedera. Sitokin-sitokin tersebut mempromosikan ekspresi pada banyak kelas molekul adhesi yang berinteraksi dengan yang sudah ada di permukaan membran sel endotel (Gonzalez et al., 2016).



Gambar 2.1 Fase Inflamasi (Gurtner & Thorme, 2012)

Pada 48 jam setelah terjadinya luka, makrofag muncul dan bertindak sebagai sel yang menyajikan antigen dan membantu neutrofil dalam fagositosis. Berdasarkan profil ekspresi gen, makrofag dapat diklasifikasikan menjadi dua yaitu yang diaktifkan secara klasik (M1 pro-inflamasi) dan diaktifkan secara alternatif (M2 anti-inflamasi dan pro-angiogenik). Makrofag ini melepaskan faktor pertumbuhan, seperti PDGF dan VEGF, yang umumnya diperlukan untuk memicu dan menyebarkan jaringan baru di daerah yang mengalami cedera (Martin, 2020).

Makrofag melakukan fungsi fagositosis puing-puing otot, serta produksi dan pelepasan sitokin dan faktor pro-angiogenik, inflamasi, dan fibrogenik, dan radikal bebas. Selain itu, makrofag juga menghasilkan prostaglandin, yang berfungsi sebagai vasodilator kuat, yang mempengaruhi permeabilitas pembuluh darah mikro, faktor-faktor tersebut menyebabkan aktivasi sel-sel endotel. Menurut Martin, (2020), sel-sel ini juga memproduksi PDGF, TGF beta, FGF, dan VEGF, yang menonjol sebagai sitokin utama yang mampu merangsang pembentukan jaringan granulasi.

Fase inflamasi merupakan langkah penting dari proses penyembuhan luka. Pada saat proses inflamasi terjadi, daerah sekitar luka akan menjadi merah, edema, dan hangat ketika disentuh. Fase penyembuhan ini penting untuk memerangi infeksi, jika terganggu atau berkepanjangan (yaitu, lebih dari 3 minggu), peradangan ini dapat menyebabkan luka kronis, sampai terjadinya gangguan penyembuhan luka (Milne, 2018).

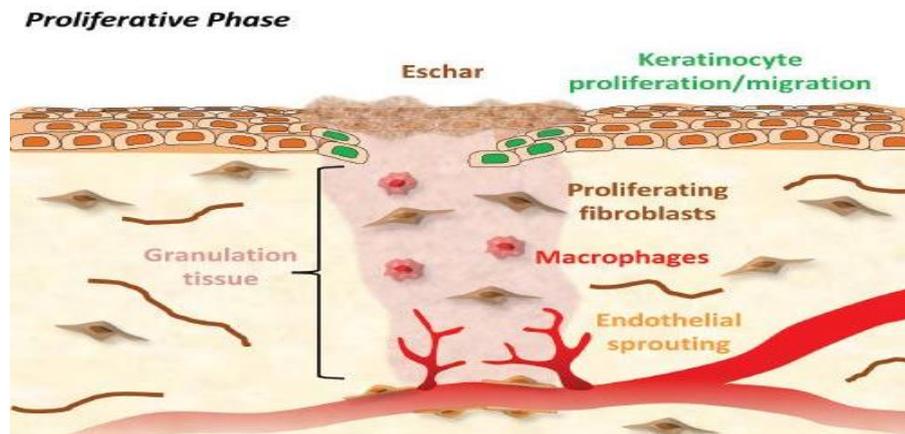
### 3) Fase Proliferasi

Fase proliferasi merupakan awal dari rangkaian penutupan luka oleh jaringan matrix baru untuk mengembalikan integritas jaringan yang telah rusak. Fase proliferasi dimulai pada hari ketiga setelah luka dan berlangsung sekitar 2 minggu setelahnya. Pada fase ini melibatkan aktivitas seluler yang intens dan mencakup tiga peristiwa penting yaitu fibroplasia, angiogenesis, dan re-epitelisasi (Gonzalez et al., 2016).

Fibroplasia terdiri dari serangkaian tindakan, termasuk proliferasi fibroblas, migrasi ke lokasi luka, dan produksi komponen matriks ekstraseluler (ECM) baru. Fibroblas mengontrol pengendapan komponen matriks ekstraseluler, termasuk fibronektin, laminin, glikosaminoglikan, dan kolagen, yang berkontribusi pada pembentukan jaringan granulasi baru dengan menyediakan substrat untuk akumulasi sel lain yang diperlukan. Pembentukan membran basal yang utuh, antara epidermis dan dermis, sangat penting untuk membangun kembali integritas dan fungsinya. Selama tahap awal perbaikan ini, kolagen tipe III lebih dominan, disintesis oleh fibroblas di jaringan granulasi (Rodrigues et al., 2019).

Angiogenesis (*neovaskularisasi*) merupakan tahapan dimana terjadinya pembentukan pembuluh darah baru yang dimulai beberapa jam setelah terjadinya luka. Proses ini dimulai dengan sel-sel endotel pembuluh darah di tepi luka bermigrasi ke bagian dalam lokasi luka dan memulai proses proliferasi dan pembentukan lumen tubulus, yang mengakibatkan tumbuhnya pembuluh darah baru yang selanjutnya akan menuju daerah luka dan meningkatkan aliran pembuluh darah, yang akan meningkatkan suplai nutrisi dan

oksigenasi pada area yang mengalami luka. Angiogenesis diatur oleh beberapa faktor pertumbuhan, terutama *fibroblast growth factor*, TGF- $\beta$ , dan *vascular endothelial growth factor*. Fibroplasia dan angiogenesis keduanya berkontribusi pada pembentukan jaringan granulasi, yang terdiri dari proliferasi fibroblas, deposisi kolagen dan komponen matriks ekstraseluler lainnya, dan pematangan pembuluh darah baru (Rodrigues et al., 2019).



Gambar 2.2 Fase Proliferasi (Gurtner & Thorne, 2012)

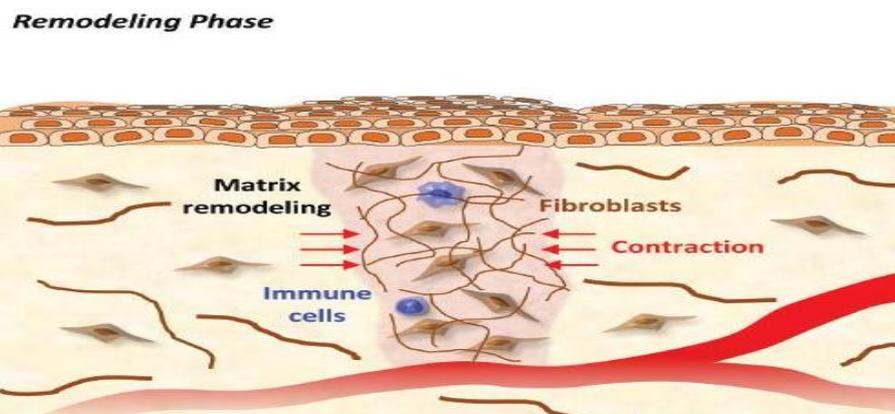
Reepitelisasi merupakan peristiwa yang sejalan dengan kedua fase sebelumnya tersebut di atas, dimana sel-sel pelapis epitel melalui aksi sitokin spesifik, berproliferasi dan bermigrasi dari batas luka dalam upaya untuk menutup permukaan luka. Selama reepitelisasi, keratinosit epidermis dirangsang oleh faktor pertumbuhan untuk membuat penghalang epitel baru setelah proliferasi dan migrasi di atas luka. Begitu mereka menemukan mesenkim matriks ekstraseluler (ECM), mereka menempel di dekat tepi luka bagian dalam dan mulai meletakkan membran basal baru. Setelah ini, deretan keratinosit lain bermigrasi di atas sel epitel yang baru diletakkan untuk mengisi ruang yang kosong. Reepitelisasi ini melindungi luka dari infeksi dan kekeringan. Selama proses ini, lapisan eksudat yang tidak terinfeksi terletak di atas luka, yang memberikan lapisan kelembaban yang penting dan mengandung faktor pertumbuhan yang penting untuk proses penyembuhan (Gonzalez et al., 2016).

#### 4) Fase Maturasi/Remodelling

Fase maturasi atau remodeling merupakan tahapan akhir dari rangkaian proses penyembuhan luka. Fase ini dimulai dua sampai tiga minggu setelah timbulnya lesi dan dapat berlangsung selama satu tahun atau lebih, tergantung pada kedalaman dan kondisi luka. Fase maturasi bertujuan untuk menyempurnakan pembentukan jaringan baru menjadi jaringan yang kuat (Martin, 2020).

Fase remodeling dimulai saat terjadi pengendapan matriks dan selanjutnya terjadi perubahan komposisi. Dimana dengan penutupan luka, kolagen tipe III mengalami degradasi, dan sintesis kolagen tipe I meningkat. Selama remodeling, terjadi penurunan asam hialuronat dan fibronektin, yang didegradasi oleh sel dan metalloproteinase plasma, pada tahap akhir ini, serat kolagen menjadi lebih tebal dan ditempatkan secara paralel, menghasilkan peningkatan kekuatan jaringan (Gonzalez et al., 2016).

Tahap resolusi sangat penting untuk pemulihan fungsi dan penampilan "normal" dari jaringan yang mengalami cedera. Regulasi sintesis kolagen dikendalikan oleh berbagai faktor pertumbuhan, seperti TGF- $\beta$ 1 dan FGF, yang menyebabkan efek kuat pada ekspresi gen protein. Selama proses maturasi dan remodeling, sebagian besar pembuluh darah, fibroblas, dan sel inflamasi menghilang dari area luka karena proses emigrasi, apoptosis, atau mekanisme kematian sel lainnya yang tidak diketahui (Gonzalez et al., 2016).



Gambar 2.3 Fase Remodelling (Gurtner & Thorne, 2012)

Fase ini berlangsung paling lama dan menghasilkan penampilan akhir luka setelah penyembuhan. Fase remodeling yang sukses melibatkan keseimbangan yang membutuhkan sintesis lebih dari lisis. Sintesis sangat bergantung pada energi, dan setiap penipisan nutrisi akan mendorong keseimbangan menuju lisis dan mempengaruhi proses penyembuhan. Fibrosis berlebih pada tahap ini menghasilkan jaringan parut hipertrofik atau pembentukan keloid, sebaliknya Fibrosis yang kurang akan menyebabkan penurunan kekuatan jaringan luka dan luka akan sulit untuk tertutup (Wang et al., 2018).

#### **2.1.4 Faktor Penyembuhan Luka**

Penyembuhan luka adalah proses biologis yang kompleks yang terdiri dari serangkaian peristiwa berurutan yang bertujuan untuk memperbaiki jaringan yang terluka. Berikut ini beberapa factor yang berpengaruh terhadap proses penyembuhan luka, yaitu : (Cañedo-Dorantes & Cañedo-Ayala, 2019)

##### 1) Status imunologi

Sistem imunologi memiliki peranan yang penting dalam proses penyembuhan luka. Peran sistem imunologi untuk menghambat bakteri atau microba yang terdapat luka yang dapat mengganggu proses penyembuhan dari luka. Selain itu juga, status imun yang baik akan berperan dalam proses meregenerasi sel-sel untuk mempercepat proses penyembuhan jaringan yang rusak.

##### 2) Kebersihan luka

Kebersihan luka juga mempengaruhi dalam proses penyembuhan luka, hal ini dikarenakan adanya benda asing, kotoran atau jaringan nekrotik pada luka dapat menghambat penyembuhan luka, sehingga luka harus dibersihkan atau dicuci dengan air bersih atau NaCl 0,9% dan jaringan nekrotik (jaringan mati) dihilangkan sehingga mempercepat proses penyembuhan luka.

### 3) Nutrisi

Peranan nutrisi dalam proses penyembuhan luka memiliki peran tertentu. Seperti vitamin C yang berperan untuk mensintesi kolagen, vitamin A berperan untuk meningkatkan epitelisasi, dan zinc yang diperlukan dalam proses mitosis sel dan proliferasi sel. Protein, karbohidrat, lemak, vitamin, dan mineral semuanya sangat diperlukan dalam proses penyembuhan luka.

### 4) Suplai oksigen dan vaskularisasi

Suplai oksigen dan vaskularisasi menjadi hal yang penting untuk terjadinya proses reparatif sel yang rusak akibat terjadinya perlukaan, seperti pada proses proliferasi sel, pertahanan bakteri, angiogenesis, dan sintesis kolagen.

### 5) Usia

Hal ini dikarenakan faktor dari kecepatan regenerasi sel pada usia lanjut lebih lambat dibanding dengan anak-anak atau dewasa. Faktor lain yang juga berhubungan yaitu pada usia lanjut lebih sering terserang penyakit-penyakit kronis yang dapat menghambat proses penyembuhan luka.

### 6) Infeksi

Luka yang mengalami infeksi akan berakibat pada lamanya waktu penyembuhan luka. Hal ini dikarenakan tubuh selain bekerja untuk menyembuhkan luka, juga harus bekerja dalam melawan infeksi yang ada. Luka yang mengalami infeksi juga akan bertambah ukurannya (besar dan dalamnya luka) serta pada saat luka sembuh nantinya tidak sebaik dengan luka tanpa infeksi.

### 7) Penyakit yang menyertai

Luka yang terjadi pada penderita yang mengalami gangguan sistem endokrin seperti pada penderita diabetes mellitus yang tidak terkontrol kadar gula darahnya akan menghambat proses penyembuhan atau bahkan dapat memperburuk kondisi luka. Hal ini

dikarenakan peningkatan kadar gula darah akibat hambatan sekresi insulin juga dapat menyebabkan nutrisi tidak masuk ke dalam sel yang mengakibatkan penurunan suplai protein dan kalori tubuh.

#### 8) Obat-obatan

Penggunaan obat-obatan yang memiliki efek antagonis terhadap faktor-faktor pertumbuhan dan deposisi kolagen dalam proses penyembuhan luka seperti steroid atau immunosupresan. Selain itu, obat golongan steroid juga menekan sistem kekebalan tubuh/sistem imun yang dimana sistem imun ini sangat dibutuhkan dalam proses penyembuhan luka.

### 2.2 Buah Naga (*Hylocereus sp*)

Buah naga (*Hylocereus sp*) merupakan jenis kaktus rambat yang dikenal dengan nama lain *pitaya* atau *pitahaya*, *strawberry pear*, atau *night blooming cereus* atau lebih populer dengan istilah *dragon fruit* karena tekstur kulit buahnya yang bersisik dan seolah-olah seperti kulit naga (Rodriguez et al., 2016; Parmar et al., 2019; Thiha et al., 2019). Buah naga banyak dibudidayakan di daerah tropis dan subtropis diseluruh dunia dan biasanya tersedia sepanjang tahun karena memiliki nilai ekonomis yang tinggi (Fathordoobady et al., 2016). Buah ini berasal dari hutan hujan di Meksiko, Amerika Tengah serta Amerika Selatan, di negara asia buah naga telah ditanam di Vietnam sejak 100 tahun yang lalu kemudian menyebar ke negara-negara asia lain termasuk Indonesia (Bentacur et al., 2019).

Buah naga memiliki penampilan yang menarik dengan bentuk buah yang eksotis dan warna yang cerah, memiliki daging buah yang mengandung air dengan tekstur yang halus dengan biji-biji hitam kecil yang terdapat diantaranya (Luu et al., 2021). Selain dikonsumsi secara segar, buah naga banyak digunakan dalam berbagai produk olahan makanan seperti kue kering, yogurt, es krim, selai, dan permen (Choo et al., 2019). Selain untuk produk makanan, buah naga juga sudah mulai dikembangkan dalam bidang kesehatan karena manfaat yang

sangat baik dari kandungan yang terdapat didalamnya (Ibrahim et al., 2018; Joshi & Prabhakar, 2020; Hossain et al., 2021; Paško et al., 2021).

Tanaman buah naga tidak memiliki persyaratan khusus untuk tumbuh karena pada tanah yang kurang subur, berbatu, dan kondisi kurang air, buah naga dapat tumbuh yang disebabkan karena lebih menyukai kondisi yang kering (curah hujan sedikit-sedang) dari pada kondisi yang basah atau lembab (curah hujan tinggi) karena dapat menyebabkan kerusakan dan pembusukan buah. Ketinggian tempat budidaya buah naga 400-800 mdpl, suhu ideal berkisar 26-38°C (Suhartati, 2018).

### **2.2.1. Taksonomi Buah Naga**

Secara taksonomi buah naga (*Hylocereus sp*), mempunyai klasifikasi sebagai berikut : (Luu et al., 2021)

Kingdom : *Plantae* (tumbuhan)

Divisi : *Spermatophyta* (tumbuhan berbiji)

Sub Divisi : *Angiospermae* (biji berada didalam buah)

Class : *Dicotyledoneae* (biji berkeping dua)

Ordo : *Caryophyllales*

Familia : *Cactaceae*

Sub Familia : *Cereoideae*

Genus : *Hylocereus*

Spesies : *Hylocereus Undatus, Hylocereus Polyrhizus, Hylocereus Megalanthus*

Saat ini terdapat 16 jenis species buah naga (*Hylocereus sp*), tetapi karena penamaan generik dan vernakular dari spesies *Hylocereus* membuat pengklasifikasian botani menjadi sulit karena banyaknya karakteristik morfologi yang serupa ditemukan diantara spesies yang satu dengan yang lainnya (Abirami et al., 2021). Spesies yang banyak dibudidayakan adalah *Hylocereus Undatus* (kulit merah mudah dan daging buah putih), *Hylocereus Polyrhizus* (kulit

dan daging buah berwarna merah), *Hylocereus Megalanthus* (kulit kuning dan daging buah berwarna putih) (Ibrahim et al., 2018; Joshi & Prabhakar, 2020).

1) Buah naga berdaging putih (*Hylocereus Undatus*)

Buah naga berdaging putih atau yang lebih populer dengan sebutan *white pitaya* merupakan jenis buah naga yang paling banyak dibudidayakan. *Hylocereus undatus* memiliki kulit yang berwarna merah muda dengan terdapat sisik atau jumpai berwarna hijau. Daging buah berwarna putih yang didalamnya terdapat banyak biji yang berwarna hitam, saat matang daging buah terasa manis dan lembut. Ukuran buah bervariasi dengan panjang rata-rata 15-22 cm dan berat rata-rata 300-800 gram (Hossain et al., 2021).



Gambar 2.4 *Hylocereus Undatus* (Ibrahim et al., 2018)

2) Buah naga berdaging merah (*Hylocereus Polyrhizus*)

*Hylocereus polyrhizus* memiliki kulit yang berwarna merah dan terdapat sisik atau jumpai berwarna hijau. Daging buahnya berwarna merah keunguan yang didalamnya banyak terdapat biji kecil-kecil yang berwarna hitam, memiliki tekstur yang lembut, dan memiliki rasa yang sangat manis dan sedikit asam. Memiliki ukuran buah yang bervariasi dengan panjang rata-rata 10-12 cm dan berat rata-rata 130-350 gram (Hossain et al., 2021).



Gambar 2.5 *Hylocereus Polyrhizus* (Ibrahim et al., 2018)

### 3) Buah naga kulit kuning berdaging putih (*Hylocereus Megalanthus*)

*Hylocereus megalanthus* memiliki penampilan yang berbeda dibandingkan dengan genus *Hylocereus* lainnya. Hal ini terlihat dari kulit buahnya yang berwarna kuning dengan sisik atau jumpai yang juga berwarna kuning sehingga dijuluki *yellow pitaya*. Selain itu memiliki ukuran yang jauh lebih kecil dibanding dengan spesies lainnya dengan berat rata-rata sekitar 80-100 gram. Daging buahnya berwarna putih dengan banyak biji hitam kecil, memiliki rasa yang jauh lebih manis dibanding spesies lainnya, dan daging buahnya berair (*juice*) (Hossain et al., 2021).



Gambar 2.6 *Hylocereus Megalanthus* (Ibrahim et al., 2018)

#### 2.2.2. Morfologi Buah Naga

Buah naga (*Hylocereus sp*) merupakan tanaman yang tidak lengkap secara morfologi karena tidak memiliki daun (Ramírez-Rodríguez et al., 2020). Tanaman buah naga memiliki duri kecil disepanjang batang dan cabangnya, ini sebagai bentuk adaptasi terhadap lingkungan gurun dan juga untuk pertahanan (da Silveira Agostini-Costa, 2020). Buah naga merupakan tanaman yang merambat dan bersifat epifit yaitu menumpang pada tanaman lain untuk tumbuh (Parmar et al., 2019).

##### 1) Akar

Buah naga memiliki dua jenis akar, yaitu akar utama yang berupa akar serabut yang terdapat pada pangkal batang. Selain itu, juga terdapat akar yang tumbuh di batang yang disebut akar aerial (akar udara) yang bersifat epifit yang menempel atau merambat pada tanaman lain, sehingga meskipun akar utamanya dicabut, buah naga masih bisa bertahan

hidup dengan menyerap makanan dan air menggunakan akar aerial (akar udara) (Ramli et al., 2014).

Buah naga memiliki akar yang tidak terlalu panjang dan terdapat akar cabang yang kecil, lembut, dan banyak. Panjang umum akar buah naga berukuran 20-30 cm, namun akar ini akan bertambah panjang menjadi 50-60 cm menjelang masa produksi buah. Akar buah naga sangat tahan terhadap kondisi kering dan tidak tahan dengan kondisi genangan air yang lama (Bentacur et al., 2019).

## 2) Batang

Batang buah naga berwarna hijau hingga hijau tua yang berbentuk siku atau segitiga yang banyak mengandung air dalam bentuk lendir. Dari batang tersebut, akan tumbuh cabang yang memiliki bentuk serta warna yang sama dengan batang. Pada batang dan cabang akan tumbuh duri-duri kecil dan keras yang terletak di tepi sudut berjumlah 4-5 buah yang merupakan ciri utama family kaktus (Cohen et al., 2013).

Cabang yang tumbuh akan berfungsi sebagai “daun” dan melakukan proses fotosintesis untuk menghasilkan cadangan makanan yang penting selama proses pertumbuhan dan perkembangan tanaman. Selain itu, cabang juga berfungsi untuk proses asimilasi dan mengandung kambium yang berfungsi untuk pertumbuhan tanaman (Bentacur et al., 2019).

## 3) Bunga

Bunga buah naga terletak pada sulur batang, berbentuk terompet, dan berwarna putih kekuning-kuningan yang memiliki ukuran  $\pm 30$  cm. Bunga buah naga akan mulai mekar di sore hari dan mekar sempurna pada malam hari sekitar pukul 22.00 sehingga dikenal dengan *night blooming cereus*. Setelah mekar, bagian mahkota bunga berwarna putih bersih dan di dalamnya terdapat benang sari berwarna kuning dan dibagian tengah bunga terdapat kepala putik berwarna hijau (Bentacur et al., 2019).

#### 4) Buah

Buah pada buah naga biasa tumbuh di ujung atau pertengahan cabang dan memiliki bentuk bulat sedikit lonjong dengan diameter 10-12 cm dengan berat rata-rata 400-800 gram/buah. Ketika buah telah matang, kulit buah akan berwarna merah terang untuk *Hylocereus Undatus* dan *Hylocereus Polyrhizus*, serta berwarna kuning untuk *Hylocereus Megalanthus* dan untuk kesemuanya dihiasi sisik yang berjumbai berwarna hijau dengan ketebalan kulit 2-3 cm (Bentacur et al., 2019).

Daging buah naga sangat tebal, mengandung banyak air (*juicy*), dan memiliki warna yang sangat menawan tergantung dari jenisnya, serta berserat halus dengan bertaburan biji hitam kecil diseluruh daging buah. Memiliki rasa daging buah yang manis dengan sedikit masam, segar, dan tekstur yang lunak (Cohen et al., 2013).

#### 5) Biji

Biji pada buah naga berbentuk bulat berukuran kecil berwarna hitam, pipih, dan sangat keras. Disebabkan karena ukuran biji yang sangat kecil, sehingga biji buah naga dapat dimakan bersama dengan daging buahnya. Biji dapat digunakan untuk perkembangan tanaman secara generative, namun cara ini jarang dilakukan karena membutuhkan waktu yang relative lama sampai berproduksi (Cohen et al., 2013).

### **2.2.3. Kandungan Buah Naga**

Buah naga (*Hylocereus sp*) memiliki berbagai komponen nutrisi yang dapat dimanfaatkan untuk meningkatkan kesehatan secara umum (Rodriguez et al., 2016; Parmar et al., 2019; Ramírez-Rodríguez et al., 2020; Luu et al., 2021). Selain itu dalam buah naga, juga terdapat komponen fitokimia yang memiliki aspek farmakoterapi yang memainkan peranan penting dalam pengobatan berbagai penyakit (Ibrahim et al., 2018; Joshi & Prabhakar, 2020; Parmar & Karetha, 2020; Hossain et al., 2021).

## 1) Kandungan Nutrisi

Kandungan nutrisi yang terdapat dalam buah naga (*Hylocereus sp*) sangat baik untuk memenuhi kebutuhan zat gizi sehari-hari (da Silveira Agostini-Costa, 2020; Luu et al., 2021). Buah naga merupakan sumber serat, mineral baik seperti kalium, fosfor, natrium, dan magnesium, dan vitamin seperti vitamin C, B3 ditemukan dalam konsentrasi tinggi, sedangkan vitamin B1, B2 dan A dalam konsentrasi kecil. Gula yang dominan dalam buah naga adalah glukosa, sama dengan buah-buahan lainnya yang mengandung kadar air yang relative tinggi (Ramil et al., 2021).

Menurut hasil penelitian yang dilakukan Parmar et al., (2019) menemukan kandungan zat gizi yang terdapat pada 100 gram buah naga yaitu :

Tabel 2.1 Kandungan Gizi Buah Naga (*Hylocereus sp*)

<b>Komposisi</b>	<b>Satuan</b>	<i>Hylocereus</i> <i>Undatus</i>	<i>Hylocereus</i> <i>Polyrhizus</i>	<i>Hylocereus</i> <i>Megalanthus</i>
Energi	kJ	130	283	50
Protein	g	0,5	0,2 - 1,1	0,4
Lemak	g	0,1	0,6 - 0,9	13,2
Karbohidrat	g	9,5	11,2	11
Glukosa	g	5,5	4,7 - 5,7	6,2
Serat kasar	g	0,3	0,7 - 1,3	0,5
Kalsium	mg	3,1 - 6	2,3 - 10,2	10
Magnesium	mg	26,6	31,3 - 38,9	34,2
Natrium	mg	3,3	7,3 - 8,9	3,9
Kalium	mg	399,5	272 – 328,4	336,5
Besi	mg	0,4	0,6 – 3,4	0,3
Fosfor	mg	19	27,5 – 36,1	16
Vitamin C	mg	3	8 – 9	4
Vitamin B1	mg	0,045	0,28 -0,30	0,04
Vitamin B2	mg	0,043	0,043 – 0,045	0,05
Vitamin B3	mg	0,3	0,279 – 0,43	0,16

Protein memiliki manfaat untuk melancarkan metabolisme tubuh dan menjaga kesehatan jantung. Serat dapat mencegah terjadinya kanker usus, diabetes mellitus, dan baik untuk diet. Kalsium memiliki fungsi untuk menguatkan tulang. Fosfor untuk pertumbuhan jaringan tubuh. Buah naga juga mengandung zat besi yang baik untuk menambah komposisi sel darah merah (Ramírez-Rodríguez et al., 2020). Vitamin B1 untuk membantu perubahan karbohidrat menjadi energi. Vitamin B2 untuk menjaga kesehatan kulit, saraf, mata, dan menjaga kestabilan sel darah merah. Vitamin B3 untuk menurunkan kadar kolesterol dalam darah. Vitamin C berfungsi untuk menjaga kesehatan tubuh (Parmar et al., 2019).

## 2) Kandungan Fitokimia

Genus *Hylocereus* merupakan sumber yang kaya akan berbagai fitokimia alami dengan tipe structural yang beragam seperti betacyanin, asam fenolik, flavonoid, terpenoid, sterol, dan asam lemak (Joshi & Prabhakar, 2020). Penelitian yang dilakukan oleh Rodriguez et al., (2016) menemukan kandungan senyawa fitokimia yang terdapat pada buah naga sebagian besar termasuk dalam golongan fenol, sterol, flavonoid, asam lemak dan tokoferol. Betacyanin merupakan pigmen yang ditemukan berlimpah pada kulit dan daging buah *Hylocereus Polyrhizus* dan ditemukan juga pada kulit *Hylocereus Undatus* (Yong et al., 2018). Betacyanin merupakan kelompok pigment yang larut dalam air. Total kandungan Betacyanin yang terdapat pada *Hylocereus Polyrhizus* yang matang bervariasi mulai dari 32 – 47 mg/100 gram (Cheok et al., 2020).

Asam fenolik yang terdapat dalam buah naga terdiri atas sebagian besar asam galat dan asam ferulat dengan sejumlah kecil asam hidroksisinat lainnya. Asam fenolik lebih banyak ditemukan dalam ekstrak kulit dari pada ekstrak daging buah *Hylocereus Polyrhizus* (Som et al., 2019). Selain komponen asam fenolik, dalam buah naga juga mengandung senyawa flavonoid yang terbukti bermanfaat bagi tubuh. Jenis flavonoid yang terkandung pada buah naga yaitu *phloretin-2-HAI-glukosida* dan *myricetin-3-HAI-galactopyranoside*

dengan konsentrasi sebanyak 7,21 mg CE/100 gram dimana konsentrasi jauh lebih tinggi ditemukan pada kulit buah (Wu et al., 2019).

Biji buah naga mengandung fitokimia utama seperti asam lemak (EFA), sterol, fenol, dan tokoferol. Komposisi asam lemak essensial (EFA) sekitar 50 % dengan kadar asam linoleat yang tinggi pada *Hylocereus Megalanthus* 660 g/kg, *Hylocereus Undatus* 540 g/kg, *Hylocereus Polyrhizus* 480 g/kg (Ramil et al., 2021). Selain asam lemak essensial, biji buah naga juga mengandung tofokerol, berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan Abirami et al., (2021) pada *Hylocereus Undatus* dan *Hylocereus Polyrhizus* masing-masing ditemukan tofokerol sebesar 36,7 mg/100 mg dan 43,5 mg/100 mg. Hasil penelitian yang dilakukan oleh Rodriguez et al., (2016) melaporkan bahwa biji buah naga memiliki jumlah minyak yang tinggi dimana *Hylocereus Undatus* (18,33%) dan *Hylocereus Polyrhizus* (28,37%). Minyak biji buah naga memiliki kandungan lemak yang tinggi dan dapat digunakan sebagai sumber minyak atsiri.

#### **2.2.4. Bioaktivitas Buah Naga**

Berbagai macam komponen nutrisi dan kandungan fitokimia yang dimiliki oleh buah naga (*Hylocereus sp*) menjadikan buah kaya akan khasiat farmakoterapeutik (Givol et al., 2019). Buah naga memiliki bioaktivitas seperti antioksidan, antimikroba, antikanker, antihiperlipidemia, dan antidiabetes (Ibrahim et al., 2018). Hal ini sesuai dengan yang dikemukakan oleh Saini et al., (2016) bahwa terdapat empat aktivitas farmakologis dari tanaman yang dapat menunjang proses penyembuhan luka yaitu (1) antiinflamasi, (2) antioksidan, (3) antimikroba, dan (4) analgetik. Buah naga memiliki tiga dari empat aktivitas yang dapat menunjang proses penyembuhan luka antioksidan, antimikroba, dan antiinflamasi.

##### **1) Aktivitas antioksidan**

ROS (*Reactive Oxygen Species*) diketahui menjadi penyebab terjadinya stress oksidatif dalam tubuh manusia yang dapat berakibat kerusakan oksidatif pada protein sel

dan dapat menyebabkan kerusakan genetik (Fathordoobady et al., 2016). Asupan antioksidan tambahan dianjurkan untuk melindungi membrane sel terhadap oksidasi (peroksidasi lipid) dengan menghilangkan ROS sehingga dapat mengurangi resiko berbagai penyakit. Pemanfaatan antioksidan alami yang terdapat dalam sayuran, buah-buahan dan biji-bijian sangat dianjurkan karena lebih murah dan aman (Som et al., 2019).

Buah naga (*Hylocereus sp*) merupakan salah satu jenis buah yang memiliki sifat antioksidan yang sangat baik. Aktivitas antioksidan yang terdapat pada buah naga diperankan oleh kandungan asam fenolik, betacyanin, flavonoid, tofokerol (Khan, 2016; Paško et al., 2021). Senyawa betacyanin dan asam fenolik (polifenol) diidentifikasi paling banyak terdapat pada buah naga (Ibrahim et al., 2018; Hossain et al., 2021). Aktivitas antioksidan yang terdapat pada buah naga lebih tinggi jika dibandingkan dengan beberapa buah tropis lainnya seperti mangga, leci, lengkeng, atau pepaya (Parmar et al., 2019).

Asam fenolik berperan sebagai antioksidan karena memiliki kemampuan mereduksi, sebagai donor hydrogen, dan potensi khelasi logam pada gugus *Reactive Oxygen Species* (ROS). Aktivitas antioksidan yang dimiliki asam fenolik karena kemampuan yang dimilikinya dalam menghilangkan radikal peroksida sehingga efektif dalam menghambat oksidasi seluler yang disebabkan oleh ROS. Asam fenolik dapat diserap langsung melalui usus besar serta memiliki tingkat bioavailabilitas yang relative tinggi (Indrianingsih et al., 2020). Betacyanin berperan sebagai antioksidan karena mengandung gugus fenol dan amina siklik yang berperan sebagai senyawa pereduksi terhadap gugus hidroksil. Selain itu, betacyanin merupakan pigmen dimana menjadi donor electron yang sangat baik sehingga dapat menstabilkan radikal bebas (Choo et al., 2019).

Flavonoid berperan sebagai antioksidan karena dapat menetralsir efek toksik dari radikal bebas dengan cara mendonorkan ion hydrogen. Selain itu, flavonoid juga dapat secara langsung menangkap radikal bebas yang ada dalam tubuh melalui sumbangan atom

hydrogen dan juga flavonoid mampu untuk menstabilkan spesies oksigen reaktif melalui reaksi dengan senyawa reaktif yang terdapat pada radikal bebas (Halimoon & Hasan, 2017).

Tofokerol dan asam askorbat telah terbukti efektif berperan melindungi biomembran terhadap kerusakan peroksidatif lipid yang disebabkan reaksi oksidatif radikal, mereka bertindak sebagai pelindung lipid jaringan dari seragan radikal bebas. Tofokerol berfungsi dalam mencegah oksidasi awal dan memperlambat atau menghentikan oksidasi lemak tak jenuh (*Unsaturated Fatty Acid*) dengan bereaksi dengan radikal peroksil lipid. Asam askorbat terbukti efektif dalam menghambat peroksidasi lipid dan dapat melindungi membran sel dengan meningkatkan aktivitas tofokerol (Joshi & Prabhakar, 2020).

Potensi aktivitas antioksidan yang terkandung pada buah naga dapat di uji dengan menggunakan beberapa metode, berikut ini hasil beberapa metode dan hasil uji terhadap *H. Polyrhizus* dan *H. Undatus* (Indrianingsih et al., 2020)

Tabel 2.2 Kandungan Antioksidan Buah Naga

<b>Jenis Buah</b>	<b>TSP</b> ( $\mu\text{g GA/g}$ )	<b>TAA</b> ( $\text{mg}/100 \text{ g}$ )	<b>ORAC</b> ( $\mu\text{M TE/g}$ )	<b>DPPH</b> ( $\mu\text{g GA/g}$ )
<i>H. Polyrhizus</i>	1075,8 $\pm$ 71,7	55,8 $\pm$ 2,0	7,6 $\pm$ 0,1	134,1 $\pm$ 30,1
<i>H. Undatus</i>	523,4 $\pm$ 33,6	13,0 $\pm$ 1,5	3,0 $\pm$ 0,2	34,7 $\pm$ 7,3

Keterangan :

- TSP : *Total Soluble Phenolic*
- TAA : *Total Ascorbic Acid*
- ORAC : *Oxygen Radical Absorbance*
- DPPH : *1,1-difenil-2-pikrilhidrazyl*

Penelitian yang dilakukan Lee et al., (2014) untuk mengidentifikasi potensi antioksidan pada *H. Polyrhizus* dan *H. Undatus* dengan sampel daging buah dan kulit buah menggunakan uji DPPH, didapatkan hasil *H. Polyrhizus* memiliki potensi antioksidan yang lebih baik (daging buah  $\text{IC}_{50}$  9,93 mg/ml, kulit 11,34 mg/ml) dibandingkan *H. Undatus* (daging buah  $\text{IC}_{50}$  9,97 mg/ml, kulit 14,61 mg/ml). Hasil yang sama juga diperoleh Luo et

al., (2014) nilai  $IC_{50}$  antara *H. Polyrhizus* dan *H. Undatus* masing-masing 0,83 dan 0,91 mg/ml. Semakin rendah nilai  $IC_{50}$  maka semakin baik aktivitas antioksidan yang dimiliki buah naga (Luo et al., 2014).

Kandungan antioksidan yang baik pada buah naga dapat dimanfaatkan pada proses penyembuhan luka, sebagaimana diketahui *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang berlebihan akan menyebabkan inaktivasi epidermal antioksidan enzimatik yang berakibat akan memperpanjang fase inflamasi luka, selain itu efek seluler langsung dari ROS atau RNS meliputi gangguan migrasi, proliferasi dan *extracellular matrix* (ECM) yang dihasilkan fibroblast dan keratinosit (Indrianingsih et al., 2020).

## 2) Aktivitas antimikroba

Pertumbuhan mikroba atau bakteri yang berlebih pada suatu kondisi dapat mengakibatkan terjadinya infeksi. Infeksi yang disebabkan oleh berbagai patogen menjadi salah satu masalah kesehatan utama yang banyak dialami oleh masyarakat. Penggunaan antibiotik untuk pengobatan infeksi yang tidak sesuai telah menyebabkan timbulnya resistensi pada mikroorganisme patogen (Cowin, 2019). Pengembangan antimikroba yang baru diperlukan untuk mengatasi masalah ini. Pemanfaatan bahan alami sebagai sumber antimikroba sangat dianjurkan karena lebih murah dan relative aman (Shedoeva et al., 2019).

Buah naga (*Hylocereus sp*) merupakan salah satu jenis buah yang dapat dimanfaatkan sebagai antimikroba karena kandungan fitokimia yang dimiliki. Aktivitas antimikroba yang terdapat pada buah naga diperankan oleh kandungan betacyanin, tannin, saponin, dan terpenoid (Suhartati, 2018). Betacyanin merupakan pigmen yang memberikan warna merah atau ungu pada buah dan kulit buah naga, betacyanin bekerja sebagai antimikroba dengan cara menghambat pertumbuhan bakteri saat penyusunan peptidoglikan sehingga dinding sel tidak terbentuk sempurna yang menyebabkan kematian bakteri.

Mekanisme kerja lain dari betacyanin adalah reaksi antara nitrogen betacyanin dengan asam amino yang menyusun dinding sel dan DNA bakteri, hal ini akan menyebabkan terjadinya lisis sel sehingga kematian sel bakteri (Yong et al., 2017).

Tanin memiliki kemampuan toksisitas terhadap bakteri sehingga dapat merusak membrane sel bakteri dan mengganggu permeabilitas sel, sehingga pertumbuhan sel bakteri terhambat atau bahkan mati. Daya antibakteri tanin dengan cara mempresipitasi protein, inaktivasi enzim, dan destruksi atau inaktivasi fungsi materi genetic sel bakteri. Senyawa tanin dapat menginduksi pembentukan kompleks senyawa ikatan terhadap enzim atau substrat mikroba dan pembentukan suatu kompleks ikatan tanin terhadap ion logam yang dapat menambah daya toksisitas tanin itu sendiri (Su et al., 2017).

Saponin dapat menyebabkan kerusakan membrane sitoplasma sehingga mengakibatkan berkurangnya sifat permeabilitas membrane sel yang menjadikan transport zat ke dalam dan keluar sel menjadi tidak terkontrol. Zat-zat seperti asam amino, enzim, dan nutrisi keluar dari sel menyebabkan metabolisme terganggu sehingga metabolisme terhambat karena penurunan ATP yang diperlukan untuk pertumbuhan dan perkembangan sel yang akan menghambat pertumbuhan sel sehingga menyebabkan kematian sel bakteri (da Silveira Agostini-Costa, 2020).

Terpenoid sebagai antibakteri memiliki mekanisme berinteraksi dengan protein transmembran yang terjadi diluar dinding sel bakteri, membentuk ikatan polimer yang kuat sehingga mengakibatkan protein transmembran menjadi rusak, sehingga menjadi pintu keluar senyawa-senyawa yang akan mengurangi permeabilitas dinding sel bakteri yang mengakibatkan terjadinya kekurangan nutrisi pada sel bakteri sehingga pertumbuhan bakteri terhambat atau mati (Suhartati, 2018).

Penelitian yang dilakukan oleh Yong et al., (2018) dengan menggunakan ekstrak *H. Polyrhizus* terhadap 10 bakteri gram positif dan 6 bakteri gram negative dengan

menunjukkan hasil aktivitas antibakteri yang baik dengan cara menghambat pertumbuhan bakteri. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Phongtongpasuk et al., (2016) yang menunjukkan hasil buah naga memiliki aktivitas antibakteri yang kuat terhadap *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *C. albicans*, *Aspergillus niger*, dan *F. oxysporum*.

Bakteri atau mikroba berperan dalam proses penyembuhan luka, dimana bakteri atau mikroba yang berlebih pada luka dapat menyebabkan proses penyembuhan luka terhambat dan mengalami gangguan (Broughton et al., 2016). Sehingga dengan aktivitas antibakteri yang baik dari buah naga dapat dimanfaatkan sebagai bahan alternative untuk mengatasi masalah pada proses pengobatan dan penyembuhan luka yang disebabkan oleh bakteri.

### 3) Aktivitas antiinflamasi

Inflamasi terjadi sebagai respon yang ditimbulkan akibat adanya cedera atau kerusakan jaringan. Selama terjadinya proses inflamasi, banyak melibatkan mediator-mediator kimiawi seperti histamine, bradikinin, prostaglandin, 5-hidroksitriptamin (5HT), dan faktor kemotaktik (Naik et al., 2016). Inflamasi merupakan tahapan awal dalam proses penyembuhan luka normal, jika proses inflamasi luka menjadi luas dan memanjang dapat mengganggu proses penyembuhan luka (Gonzalez et al., 2016).

Buah naga (*Hylocereus sp*) dapat dimanfaatkan sebagai antiinflamasi karena kandungan fitokimia yang dimiliki. Aktivitas antiinflamasi pada buah naga diperankan oleh kandungan flavonoid dan tannin (Saenjum et al., 2021). Flavonoid tergolong senyawa jenis steroid yang memiliki mekanisme kerja dengan cara menghambat dan memodulasi sel-sel yang terlibat dalam proses inflamasi. Flavonoid sebagai antiinflamasi bekerja dengan menghasilkan enzim yang dapat menghambat terjadinya proses inflamasi, selain itu flavonoid juga dapat memodulasi sel-sel yang berperan selama proses inflamasi berlangsung seperti sel limfosit, monosit, sel mast, neutrophil, dan makrofag (Kim et al., 2016).

Mekanisme antiinflamasi dari flavonoid terjadi melalui efek penghambatan jalur metabolisme pada asam arakhidonat, pembentukan prostaglandin, dan pelepasan histamin pada daerah yang mengalami peradangan (Maleki et al., 2019). Selain itu, flavonoid dapat menurunkan ekspresi proinflamasi seperti TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, dan monositchemoattractant protein-1. Quercetin dan catechin merupakan turunan flavonoid dapat meningkatkan aksi penghambatan terhadap TNF- $\alpha$  dan IL-1 $\beta$ . Genistein merupakan turunan flavonoid dapat menghambat IL-1 $\beta$ , IL-6, dan TNF- $\alpha$  (Choy et al., 2019).

Menurut Ginwala et al., (2019) terdapat tiga mekanisme dari flavonoid sebagai antiinflamasi, diantaranya melalui mekanisme memodulasi enzim proinflamasi yaitu asam arakhidonat dan nitric oxide sehingga menurunkan pelepasan mediator inflamasi seperti leukotriens dan prostaglandin. Mekanisme kedua yaitu dengan memodulasi mediator proinflamasi sehingga terjadi penurunan sitokin proinflamasi seperti TNF- $\alpha$  dan leukotriene. Mekanisme terakhir dengan modulasi pada gen proinflamasi.

Penelitian yang dilakukan oleh Pujiastutik et al., (2017) menunjukkan hasil bahwa Ekstrak kulit buah naga merah (*Hylocereus Polyrhizus*) dengan konsentrasi 0,25 - 1 mg / g bb yang dilakukan pada hewan coba tikus putih dapat menurunkan tingkat interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), ekspresi faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF), dan endometriosis melalui penurunan aktivitas faktor *Nuclear Factor-Kappa Beta* (NF-kB), sehingga dengan melihat aktivitas antiinflamasi pada buah naga sangat baik untuk dimanfaatkan dalam hal mempercepat penyembuhan luka.

#### **2.2.5. Mekanisme Fitokimia Buah Naga Pada Proses Penyembuhan Luka**

Berbagai macam kandungan fitokimia yang terdapat pada buah naga seperti asam fenolik (polifenol), betacyanin, flavonoid, tannin, saponin, terpenoid, dan tofokerol, serta vitamin C, B1, B2, dan B3 memainkan peranan penting dalam tahapan proses penyembuhan luka (Ibrahim et al., 2018; Yong et al., 2018; Parmar et al., 2019).

Saat terjadi luka, tubuh akan melakukan proses fisiologis untuk menghentikan proses perdarahan yang disebut dengan hemostasis yang merupakan fase awal dari rangkaian tahapan penyembuhan luka (Rodrigues et al., 2019). Pada fase hemostasis, kandungan fitokimia yang terdapat pada buah naga seperti asam fenolik, betacyanin, flavonoid, tofokerol, saponin, dan vitamin A, C, E (Khan, 2016; Paško et al., 2021), berperan melindungi sel-sel dan zat-zat yang terlibat selama fase hemostasis seperti reseptor GpIIb-IIIa, katekolamin, serotonin, sitokin proinflamasi (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , dan IFN- $\gamma$ ) dan faktor pertumbuhan seperti *Transforming Growth Factor* (TGF), *Platelet Derived Growth Factor* (PDGF), *Fibroblast Growth Factor* (FGF), dan *Epidermal Growth Factor* (EGF) (Gonzalez et al., 2016; Wang et al., 2018) dari kerusakan oksidatif yang disebabkan oleh ROS karena aktivitas antioksidan yang dimiliki (Manihuruk et al., 2017).

Tahapan selanjutnya dalam proses penyembuhan luka yaitu fase inflamasi yang dimulai ketika neutrofil, makrofag, dan limfosit berinfiltrasi kedalam lokasi cedera (Martin, 2020). Kandungan flavonoid dan tannin yang terdapat pada buah naga memiliki aktivitas antiinflamasi yang bermanfaat selama proses penyembuhan luka (Saenjum et al., 2021). Quercetin yang merupakan turunan dari flavonoid yang terdapat dalam buah naga mampu menghambat permeabilitas kapiler dan menghambat metabolisme asam arakidonat dan sekresi enzim lisosom dari sel neutrofil dan sel endothelial yang diikuti dengan penghambat produksi prostaglandin, tromboksan dan leukotriene sebagai mediator inflamasi, sehingga migrasi leukosit ke area inflamasi berkurang, dimana hal ini dapat mempercepat proses inflamasi (Polera et al., 2018).

Selain itu, kandungan flavonoid (quercetin) dalam buah naga mampu menurunkan kadar *matrix metalloproteinase-9* (MMP-9) sehingga fase inflamasi tidak memanjang (Mas'ud et al., 2018). Flavonoid juga bekerja mendonorkan ion hidrogen sehingga dapat menetralkan efek toksik dari radikal bebas, dimana hal ini akan mengurangi dari aktivasi sel T

sehingga proliferasi sel T menurun yang mengakibatkan IL-2 mengalami penurunan, sehingga jumlah sel radang yang terbentuk akan menjadi menurun, hal ini akan mengurangi adanya inflamasi sehingga regenerasi dapat terjadi secara cepat (Permata & Febrianto, 2019).

Kandungan fitokimia yang terdapat pada ekstrak kulit buah naga merah (*Hylocereus Polyrhizus*) dapat menurunkan interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) sehingga fase inflamasi dapat berlangsung lebih cepat (Pujiastutik et al., 2017). Hasil yang sama juga diungkapkan oleh Thalib et al., (2018) yang menunjukkan bahwa aktivitas antiinflamasi dari ekstrak kulit buah naga merah (*Hylocereus Polyrhizus*) bekerja dengan baik, hal ini ditunjukkan dengan hasil pengamatan pada hari ke tiga di area luka, kadar IL-6 sudah menurun paling rendah dibandingkan dengan kelompok lain, sehingga dapat diasumsikan sebagai tanda bahwa fase inflamasi dapat dikontrol.

Fase proliferasi merupakan fase selanjutnya dari rangkaian tahapan penyembuhan luka yang melibatkan proliferasi fibroblas, produksi kolagen, angiogenesis, pembentukan jaringan granulasi, dan epitelisasi (Velnar et al., 2015). Kandungan fitokimia yang terdapat pada buah naga, seperti flavonoid mampu merangsang produksi TGF- $\beta$  yang merupakan faktor utama yang merangsang pembentukan fibroblast sehingga terjadinya peningkatan jumlah fibroblast dan proliferasi sel pada luka, selain itu TGF- $\beta$  juga merangsang VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) yang berperan dalam proses pembentukan pembuluh darah baru (angiogenesis) (Pakyari et al., 2013). Flavonoid juga dapat menurunkan peroksidasi lipid sehingga meningkatkan viabilitas serat kolagen. Quercetin yang merupakan turunan dari flavonoid yang terdapat dalam buah naga membantu penyembuhan luka melalui modulasi sitokin dan faktor pertumbuhan pada fase proliferasi yang berperan dalam pembentukan jaringan granulasi (Zhang et al., 2014).

Kandungan fitokimia lain yang terdapat pada buah naga yaitu polifenol yang berperan dalam meningkatkan produksi NO dan kemampuan fungsi endotel dalam memfasilitasi proses

angiogenesis yang merupakan proses penting dalam pembentukan jaringan granulasi (Luo et al., 2014). Selain polifenol, didalam buah naga juga terdapat kandungan vitamin C atau asam askorbat yang cukup tinggi, sebagaimana diketahui bahwa vitamin C berperan penting dalam merangsang peningkatan sel fibroblast pada kulit, perbaikan pembuluh darah yang rusak, dan meningkatkan produksi kolagen dengan cara menghidroksi lisin dan prolin sehingga akan mempercepat proses penyembuhan luka (Halimoon & Hasan, 2017). Hasil ini juga didukung oleh penelitian yang dilakukan oleh Tahir et al., (2017) yang menemukan bahwa ekstrak buah naga merah memiliki efek yang baik pada fase proliferasi dengan meningkatkan pertumbuhan jaringan granulasi dan memiliki kemampuan yang lebih baik untuk proses reepitalisasi.

Tahapan akhir dari rangkaian proses penyembuhan luka yaitu fase maturasi atau *remodeling* yang bertujuan untuk menyempurnakan pembentukan jaringan dan vaskularisasi baru, serta mematangkan kolagen yang telah terbentuk (Martin, 2020). Pada tahapan ini, kandungan fitokimia pada buah naga seperti polifenol, flavonoid, tanin, dan vitamin E berperan dalam meningkatkan produksi serat kolagen yang dirubah menjadi lebih tebal untuk meningkatkan kekuatan jaringan yang baru terbentuk untuk membantu percepatan proses penyembuhan luka (Rina, 2016; Tahir et al., 2020).

Peningkatan sintesis kolagen dikendalikan oleh beberapa faktor pertumbuhan, seperti TGF- $\beta$ 1 dan FGF. Flavonoid berkontribusi mempercepat pembentukan FGF (*Fibroblast Growth Factor*) yang mempercepat sintesis jaringan kulit baru untuk mempercepat penutupan luka (Pakyari et al., 2013). Selain itu, kandungan vitamin C yang terdapat dalam buah naga juga memiliki kemampuan untuk membantu proses penyembuhan luka dengan merangsang peningkatan sintesis kolagen (Halimoon & Hasan, 2017). Sebagaimana yang diketahui kolagen merupakan zat protein yang berfungsi meningkatkan tegangan permukaan luka, dengan meningkatnya jumlah kepadatan kolagen dapat menambah kekuatan jaringan pada luka (Guo & DiPietro, 2010).

## 2.3 Scoping Review

### 2.3.1 Pengertian *Scoping Review*

Pelaksanaan praktek kesehatan berbasis bukti terus mengalami perkembangan, hal ini dikarenakan banyaknya minat terhadap penelitian langsung (*primary research*) dan setiap hasil penelitian dilakukan publikasi, sehingga pelaksanaan review untuk mensintesis bukti-bukti penelitian yang telah dipublikasi juga meningkat (Colquhoun et al., 2014; Tricco et al., 2018). *Scoping review* merupakan salah satu jenis pendekatan yang dapat digunakan untuk mensintesis bukti penelitian selain 14 jenis metode review yang lain (Munn et al., 2018).

Belum ada kesepakatan secara universal yang dapat diterima terkait definisi dan tujuan dari *scoping review*, namun karakteristik utamanya adalah memberikan gambaran umum tentang topik yang luas (Peters et al., 2015; Peterson et al., 2017). Selain itu, *Scoping review* bertujuan untuk memetakan literature yang ada terkait dengan topik tertentu, sehingga sering juga disebut sebagai “*mapping review*” (Colquhoun et al., 2017). *Scoping review* dapat memetakan konsep-konsep bidang penelitian, serta untuk memperjelas definisi kerja, dan atau batasan konseptual dari suatu topik (Levac et al., 2010; Khalil et al., 2019).

*Scoping review* sangat berguna ketika pendekatan systematic review tidak dapat dilakukan pada kumpulan literature yang belum ditinjau secara komprehensif atau menunjukkan sifat yang besar, luas dan kompleks karena studi yang dimasukkan kedalam scoping review dapat berasal dari berbagai sumber dan metodologi penelitian yang sesuai dengan kebutuhan reviewer, hal ini dapat dilihat dari element kriteria inklusi scoping review yaitu PCC (*Population/Participant, Concept, Context*) (Joanna Briggs Institute, 2020).

Metodologi yang digunakan pada *scoping review* hampir sama dengan metodologi pada *systematic review*, tetapi ada perbedaan yang signifikan diantara kedua jenis review tersebut, yaitu ; (Peters et al., 2020)

- 1) Penilaian kualitas studi biasanya tidak menjadi syarat utama, walaupun beberapa *reviewer* memutuskan untuk melakukannya karena sesuai dengan pertanyaan penelitian, sedangkan pada *systematic review* penilaian kualitas studi merupakan hal wajib yang harus dilakukan.
- 2) *Scoping review* umumnya lebih eskploratif daripada *systematic review*. Hal ini memungkinkan sintesis yang lebih mendalam dan luas dari literature yang tersedia.

### **2.3.2 Indikasi Penyusunan *Scoping Review***

Terdapat beberapa alasan mengapa *scoping review* dilakukan, diantaranya yaitu mengeksplorasi luasnya literature yang tersedia terkait topik yang dibahas, memetakan dan atau meringkas literature yang berhubungan dengan topik, dan sebagai sumber informasi untuk penelitian selanjutnya (Tricco et al., 2018). Berikut ini beberapa indikasi yang dapat dijadikan pertimbangan oleh *reviewer* sebelum menyusun sebuah *scoping review* : (Munn et al., 2018)

- 1) *Scoping review* disusun sebagai pendahulu sebelum dilakukannya *systematic review*
- 2) *Scoping review* disusun untuk mengidentifikasi jenis bukti yang tersedia terkait area yang akan dibahas, sehingga dapat digunakan untuk keperluan pembuatan kebijakan serta memberikan gambaran kepada pembaca mengenai studi-studi yang telah dilakukan
- 3) *Scoping review* disusun untuk mengidentifikasi dan menganalisis kesenjangan pada pengetahuan dasar melalui analisis terhadap hasil studi-studi yang diidentifikasi
- 4) *Scoping review* disusun untuk memperjelas definisi atau konsep kunci pada literature, sehingga nantinya dapat digunakan dalam menyusun sebuah kerangka kerja
- 5) *Scoping review* disusun untuk mengkaji bagaimana penelitian dilakukan pada suatu topik atau bidang tertentu dengan memberikan gambaran tentang metodologi atau pendekatan yang digunakan, sehingga dapat menjadi landasan untuk penelitian selanjutnya
- 6) *Scoping review* disusun untuk mengidentifikasi karakteristik atau faktor kunci yang terkait dengan suatu konsep

### 2.3.3 Kerangka Kerja Penyusunan *Scoping Review*

Kerangka kerja asli dalam melakukan *scoping review* pertama kali diperkenalkan oleh Arksey & O'Malley (2005), kemudian dikembangkan oleh Levac et al., (2010) dengan memberikan detail yang lebih eksplisit mengenai proses yang terjadi dari setiap tahapan review. Selanjutnya metodologi ini disempurnakan oleh Joanna Briggs Institute (2020) menjadi pedoman dalam penyusunan *scoping review* dengan tahapan sebagai berikut :

#### a) Tahap 1 : Menentukan Tujuan dan Pertanyaan Penelitian

Mengidentifikasi tujuan dan pertanyaan penelitian harus memberikan indikasi yang jelas tentang topik agar memudahkan identifikasi oleh pembaca. Konsep PCC (*Population/Participant, Concept, Context*) direkomendasikan untuk menyusun judul, pertanyaan review, dan kriteria inklusi. Pertanyaan review yang jelas dengan menggabungkan unsur-unsur PCC memudahkan dalam pengembangan kriteria inklusi yang spesifik, memfasilitasi pencarian literature, dan menyediakan struktur yang kuat untuk pengembangan *scoping review*. Sebuah *scoping review* umumnya memiliki satu pertanyaan utama, dan beberapa juga mungkin memiliki satu atau lebih subpertanyaan yang berguna untuk memperjelas elemen PCC dalam pertanyaan utama.

#### b) Tahap 2 : Mengembangkan Kriteria Inklusi

Kriteria inklusi harus dirincikan dalam protocol penelitian dan harus memberikan informasi mengenai jenis sumber bukti yang akan dimasukkan. Kriteria inklusi membantu pembaca dalam memahami ruang lingkup *review* yang dilakukan dan juga sebagai panduan bagi *reviewer* dalam membuat keputusan mengenai sumber mana yang akan disertakan atau dikecualikan. Kriteria inklusi harus selaras dengan judul dan pertanyaan *scoping review*.

##### 1) Tipe Partisipan

Karakteristik partisipan harus disebutkan secara jelas, yang meliputi usia, jenis kelamin, dan faktor lainnya yang relevan dengan tujuan dan pertanyaan penelitian. Menjelaskan

karateristik partisipan tidak selalu diperlukan, misalnya pada *scoping review* yang bertujuan mengidentifikasi metode penelitian yang telah digunakan pada topik tertentu.

## 2) Konsep

Konsep utama *scoping review* harus dijelaskan untuk menentukan ruang lingkup penelitian dan seberapa luas pencarian. Konsep dapat mencakup detail seperti intervensi, fenomena yang menarik, dan hasil. Tambahan lain yang dapat dimasukkan kedalam konsep seperti format (misalnya, kertas atau berbasis web), isi (domain penelitian), dan validitas dan reliabilitas dari instrument yang digunakan. Konsep harus berkaitan dengan tujuan dan pertanyaan penelitian.

## 3) Konteks

Konteks *scoping review* akan bervariasi bergantung pada tujuan dan pertanyaan penelitian, serta dapat mencakup mengenai lokasi geografis, faktor sosial budaya, dan gender tertentu. Konteks juga dapat mencakup pengaturan spesifik seperti perawatan akut, perawatan kesehatan primer.

## 4) Jenis Sumber Bukti

Sumber bukti *scoping review* dapat berasal dari semua jenis literature misalnya hasil penelitian utama, tinjauan sistematis, meta-analisis, surat, panduan, situs web, dan blog. Namun, *reviewer* dapat memberikan batasan jenis sumber yang dimasukkan, hal ini dilakukan atas dasar pengetahuan tentang jenis sumber yang sesuai dan berguna pada topik yang dibahas.

### c) Tahap 3 : Menyusun Strategi Pencarian

Strategi pencarian *scoping review* idealnya bertujuan sekomprensif mungkin dalam batasan waktu dan sumber daya untuk mengidentifikasi sumber bukti utama. Berdasarkan panduan yang diterbitkan JBI (2020), strategi pencarian literature dilakukan dalam tiga tahap. Tahap pertama dengan melakukan pencarian literature menggunakan

minimal dua database yang sesuai dengan topik. Tahap kedua dengan menetapkan kata kunci dan melakukan pencarian istilah yang sesuai pada semua database yang disertakan. Tahap ketiga dilakukan dengan penelusuran referensi dari artikel yang diidentifikasi.

Reviewer harus menentukan batasan bahasa dan rentang waktu yang akan dipertimbangkan untuk dimasukkan kedalam review, harus dijelaskan dengan justifikasi yang tepat dan jelas. Meskipun JBI merekomendasikan tidak ada batasan terkait bahasa dan rentang waktu namun justifikasi yang jelas seperti alasan kelayakan dapat mendukung pembatasan yang dilakukan reviewer.

d) Tahap 4 : Melakukan Pencarian Bukti/Literatur

Proses pencarian literature yang dilakukan oleh *reviewer* harus disajikan secara berurutan dan dalam bentuk format pelaporan yang jelas. Dokumentasi proses pencarian adalah komponen penting dari validitas sebuah *scoping review*. Artikel yang digunakan pada *scoping review* dapat berupa literature yang telah terpublikasi ataupun yang belum dipublikasikan, serta ulasan. Saat melakukan pencarian artikel, menentukan batasan bahasa dan rentang waktu harus dijelaskan dengan justifikasi yang tepat dan jelas untuk mempermudah dalam pelaksanaan tinjauan oleh *reviewer*. Metode pencarian semua sumber bukti (studi primer dan artikel teks/opini) dapat dilakukan secara bersamaan dengan satu strategi pencarian karena pertanyaan penelitian yang mungkin luas.

e) Tahap 5 : Memilih Bukti/Literatur

Pemilihan literature yang akan dimasukkan dilakukan berdasarkan kriteria inklusi yang telah ditentukan sebelumnya. Pemilihan sumber bukti (baik pada seleksi judul/abstrak dan full teks) dilakukan oleh dua atau lebih *reviewer*. Perbedaan pendapat diselesaikan dengan konsensus atau pendapat *reviewer* ketiga. Proses pemilihan literature digambarkan dalam diagram alur (PRISMA ScR) dan deskripsi narasi terhadap proses yang merinci alur pencarian mulai dari pemilihan sumber, duplikat, pencarian teks lengkap, pencarian

tambahan, dan penyajian bukti. Perangkat lunak yang digunakan untuk mengelola hasil pencarian juga dijelaskan (misalnya, Covidence, Endnote, JBI SUMARI). Rincian teks lengkap yang dipilih harus dilampirkan, begitu juga dengan sumber yang dikecualikan harus ada lampiran yang menguraikan alasan mengapa mereka dikeluarkan.

f) Tahap 6 : Menggali Bukti/Literatur Yang Telah Dipilih

Data yang diambil dari sumber bukti harus selaras dengan tujuan dan pertanyaan penelitian. Pada *scoping review*, proses menggali atau ekstraksi data disebut sebagai “*data charting*”, hal ini bertujuan untuk memberikan ringkasan dan deskriptif yang logis dari hasil pencarian sumber bukti. Proses ekstraksi data harus melibatkan setidaknya dua *reviewer* untuk mengurangi kemungkinan kesalahan dan bias. Berikut ini beberapa informasi penting yang dapat disajikan dalam ekstraksi data, diantaranya :

- 1) Authors / penulis
- 2) Tahun publikasi
- 3) Tempat / negara asal (tempat studi dilakukan atau diterbitkan)
- 4) Maksud / tujuan
- 5) Populasi dan ukuran sampel (jika ada)
- 6) Metodologi / metode penelitian
- 7) Jenis intervensi, pembandingan, dan detail lainnya misalnya durasi intervensi (jika ada)
- 8) Hasil dan rinciannya, misalnya bagaimana hasilnya di ukur (jika ada)
- 9) Temuan yang relevan dengan pertanyaan penelitian

g) Tahap 7 : Menganalisa Bukti/Literatur Yang Dimasukkan

Ada banyak cara yang dapat digunakan untuk melakukan analisa data pada *scoping review*. Banyak yang hanya melakukan perhitungan frekuensi sederhana dari konsep, populasi, karakteristik, atau bidang data lainnya. Namun, beberapa *reviewer* lainnya dapat memilih untuk melakukan analisis yang lebih mendalam seperti analisis isi kualitatif

deskriptif. Pada data kuantitatif, reviewer dapat memilih untuk menyelidiki terjadinya konsep, karakteristik, populasi, dan lainnya dengan metode yang lebih maju daripada perhitungan frekuensi sederhana. Hasil deskriptif ini kemudian dapat dipetakan dalam berbagai presentasi visual, seperti table atau grafik.

Cara analisa data pada scoping review sangat bergantung pada tujuan tinjauan dan penilaian reviewer sendiri. Pertimbangan yang paling penting mengenai analisis data yaitu reviewer harus transparan dan eksplisit terhadap pendekatan yang diambil, termasuk memberikan alasan untuk pendekatan mereka dan dengan jelas melaporkan setiap data dan analisis yang diekstraksi.

#### h) Tahap 8 : Menyajikan Hasil

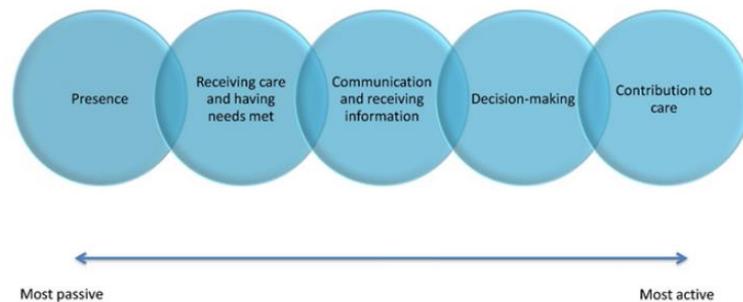
Penyajian data hasil pada scoping review dapat dianggap berisi dua bagian besar, yang pertama menjelaskan hasil strategi pencarian dan proses pemilihan bukti yang didalamnya termasuk diagram alur PRISMA ScR. Bagian kedua memberikan informasi atau hasil kunci yang relevan dengan tujuan atau pertanyaan penelitian. Hasil scoping review dapat disajikan sebagai peta data yang diekstraksi dari makalah yang disertakan dalam bentuk diagram atau table, dan atau dalam format deskriptif yang selaras dengan tujuan dan ruang lingkup dari review yang dilakukan. Elemen PCC mungkin berguna untuk memandu format terbaik untuk menyajikan hasil tinjauan kepada audiens.

Menyajikan hasil dalam format yang sesuai dan rinci akan memungkinkan reviewer untuk mengidentifikasi kesenjangan dalam literatur dan memetakan bukti yang tersedia. Ada banyak pilihan untuk menyajikan data hasil scoping review diantaranya :

##### 1) Bentuk bagan

Penyajian data dalam bentuk bagan dapat menyajikan data dengan tujuan untuk lebih memahami kesenjangan pengetahuan, hubungan antara karakteristik, faktor-faktor yang mempengaruhi dan pengaruh sebuah intervensi. Berikut ini contoh penyajian hasil

dalam bentuk bagan terkait pemetaan jenis keterlibatan keluarga di unit perawatan intensif dan mengidentifikasi tingkat keterlibatan mereka dari pasif ke aktif (Olding et al., 2016).



Gambar 2.7 Penyajian Data Bentuk Bagan (JBI, 2020)

## 2) Bentuk tabel

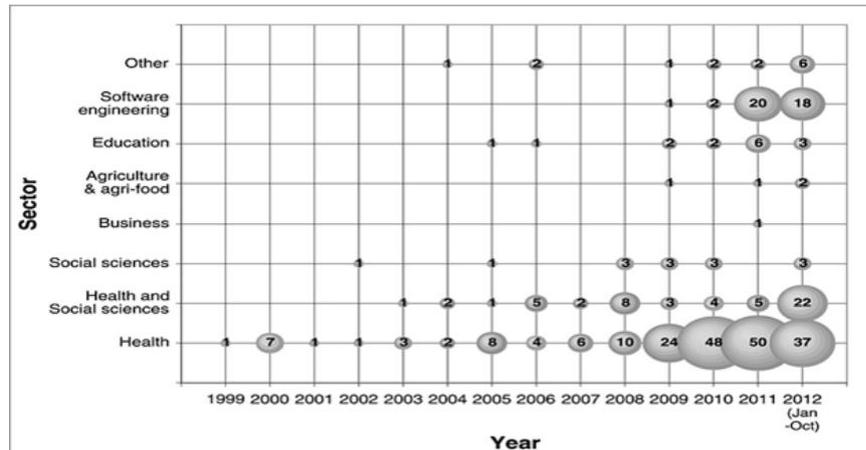
Penyajian data dalam bentuk tabel dapat berisi informasi tentang distribusi sumber bukti berdasarkan tahun publikasi, negara, area intervensi, dan metode penelitian. Ringkasan deskriptif harus menyertai tabel atau diagram dan harus menjelaskan bagaimana hasil dihubungkan dengan tujuan atau pertanyaan penelitian.

Parameter	Results
<b>Numbers of publications</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Total number of sources of evidence</li> <li>2. Total numbers between 2000 until 2016 (5 Sept)</li> <li>3. Number of publications every year</li> </ol>
<b>Types of studies</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Randomized controlled trials</li> <li>2. Non-randomized controlled trials</li> <li>3. Quasi-experimental studies</li> <li>4. Before-and-after studies</li> <li>5. Prospective cohort studies</li> <li>6. Retrospective cohort studies</li> <li>7. Case-control studies</li> <li>8. Cross-sectional studies</li> <li>9. Other quantitative studies</li> </ol>
<b>Population/s identified</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Children 0-4</li> <li>2. Children 5-7</li> <li>3. Children 8-10</li> <li>4. Children 11-13</li> <li>5. Children 14-16</li> <li>6. Children 17-18</li> <li>7. Parent/s and/or caregivers</li> <li>8. Health Care professionals</li> <li>9. Not applicable</li> <li>10. Services</li> <li>11. Others (not classified in any of the above)</li> </ol>
<b>Quality of life domains</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Physical</li> <li>2. Emotional</li> <li>3. Social</li> <li>4. School/ learning/ education</li> <li>5. Behaviour</li> <li>6. Mental health</li> <li>7. General health</li> <li>8. Family</li> <li>9. Speech</li> <li>10. Other (not classified in any of the above)</li> </ol>
<b>Format/ number of items</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Paper-based</li> <li>2. Web-based</li> <li>3. Mobile/tablet (e.g. App)</li> <li>4. Others</li> </ol>

Gambar 2.8 Penyajian Data Bentuk Tabel (JBI, 2020)

### 3) Diagram gelembung

Penyajian data dalam diagram gelembung sering digunakan pada bidang ilmu teknik, namun juga dapat digunakan pada disiplin ilmu lainnya. Ukuran masing-masing gelembung mewakili jumlah studi yang dipublikasikan setiap tahunnya.



Gambar 2.9 Penyajian Data Bentuk Diagram Gelembung (JBI, 2020)

#### i) Tahap 9 : Merangkum Bukti

Rangkuman bukti-bukti dalam *scoping review* harus mencakup beberapa komponen berikut ini: garis besar tinjauan, kriteria inklusi, strategi pencarian, ekstraksi data, penyajian dan ringkasan hasil, serta implikasi studi terhadap penelitian dan praktik.

#### 2.3.4 Kualitas *Scoping Review*

*Scoping review* merupakan jenis tinjauan atau *review* yang dengan ruang lingkup yang luas dengan sedikit keterbatasan dan tidak membatasi sumber pencarian, sehingga memungkinkan terjadinya kesenjangan tentang tingkat pemahaman terhadap literatur. Sehingga untuk mengatasi hal tersebut, dibutuhkan sebuah panduan yang dapat digunakan untuk mengkritisi berbagai literatur guna menjamin kualitas sebuah *scoping review*.

Pengkajian kualitas *scoping review* yang diterbitkan oleh Cooper et al., (2019) berisikan enam kriteria utama. Selanjutnya kriteria utama tersebut diuraikan kedalam 22 item dalam bentuk lembar checklist yang dimana setiap item diberikan 1 poin jika indikator

ditemukan dalam tinjauan dan poin 0 jika indikator tidak ditemukan. Semakin tinggi nilai yang diperoleh, maka semakin berkualitas *scoping review* tersebut.

Instrument lain yang dapat digunakan untuk menilai kualitas sebuah *scoping review* yaitu dengan menggunakan *PRISMA checklist for scoping review* yang dikembangkan oleh Tricco et al., (2018). Pada instrument ini terdiri dari tujuh bagian besar yang kemudian dijabarkan menjadi 27 item dalam bentuk lembar ceklist. Perbedaan dengan instrument sebelumnya yang dikeluarkan Cooper et al., (2019), pada instrument kali ini hanya menggunakan ceklist dan deskripsi naratif terhadap setiap item yang ada.

## 2.4 Kerangka Teori

